(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7636345号
(P7636345)

(45)発行日　令和7年2月26日(2025.2.26)

(24)登録日　令和7年2月17日(2025.2.17)

(51)国際特許分類		FI		
Ｇ１６Ｈ　20/10　(2018.01)		Ｇ１６Ｈ	20/10	
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ

請求項の数　25　（全48頁）

(21)出願番号　特願2021-564374(P2021-564374)
(86)(22)出願日　令和2年4月30日(2020.4.30)
(65)公表番号　特表2022-532855(P2022-532855A)
(43)公表日　令和4年7月20日(2022.7.20)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/054057
(87)国際公開番号　WO2020/222147
(87)国際公開日　令和2年11月5日(2020.11.5)
審査請求日　令和5年4月18日(2023.4.18)
(31)優先権主張番号　1906078.9
(32)優先日　平成31年4月30日(2019.4.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　1910776.2
(32)優先日　令和1年7月29日(2019.7.29)
最終頁に続く

(73)特許権者　512297125
ノートン （ウォーターフォード） リミテッド
アイルランド共和国 ウォーターフォード コーク・ロード インダストリアル・パーク ユニット ３０１ アイディーエー
Ｕｎｉｔ ３０１ ＩＤＡ, Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｐａｒｋ, Ｃｏｒｋ Ｒｏａｄ, Ｗａｔｅｒｆｏｒｄ, Ｉｒｅｌａｎｄ
(74)代理人　110000475
弁理士法人みのり特許事務所
(72)発明者　ミルトン‐エドワーズ，マーク
イギリス国、エスケー１０ ２６ビー、チェシャー、マックルズフィールド、ビ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　吸入器システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算するシステムであって、

前記対象者に救急薬を投与するための第１の吸入器を備え、前記第１の吸入器は前記対象者が前記第１の吸入器を使用することで実行される救急吸入を計測するように構成された使用検出システムを有し、さらに、

定期吸入の間に前記対象者に維持管理薬を投与するための選択的な第２の吸入器と、

前記救急吸入の間のおよび／または前記第２の吸入器が前記システムにおいて使用される場合、前記第２の吸入器を使用した前記定期吸入の間の気流に関するパラメータを測定するように構成されたセンサーシステムと、

第１の期間内の前記救急吸入の回数を測定し、少なくとも数回の前記救急吸入および／または前記定期吸入において測定された前記パラメータの測定値を受け取り、呼吸器疾患増悪リスク予測モデルを用いて、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、測定した前記救急吸入の回数および受け取った前記パラメータの測定値に基づき計算するように構成されたプロセッサーと、を備え、

前記呼吸器疾患増悪リスク予測モデルは、前記確率の計算において、前記パラメータが前記救急吸入の回数よりも重要性を有するように構成されている、ことを特徴とするシステム。

【請求項２】

前記ＣＯＰＤの増悪の確率は、前記増悪が前記第１の期間に続く増悪期間内に生じる確

率であることを特徴とする請求項１に記載のシステム。
【請求項３】
前記第１の期間は１～３０日であることを特徴とする請求項１または請求項２に記載のシステム。
【請求項４】
前記パラメータは、最大吸入流量、吸入量および吸入継続時間のうちの少なくとも１つであることを特徴とする請求項１～請求項３のいずれかに記載のシステム。
【請求項５】
前記プロセッサーは、さらに、第２の期間内の前記救急吸入および／または前記定期吸入の間に測定された前記最大吸入流量から平均最大吸入流量を計算するように構成され、前記ＣＯＰＤの増悪の確率が部分的に前記平均最大吸入流量に基づいて計算され、選択的に前記第２の期間が１～３０日であることを特徴とする請求項４に記載のシステム。
【請求項６】
前記プロセッサーは、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、部分的に平均最大吸入流量の基準最大吸入流量に対する変化に基づいて計算するように構成されていることを特徴とする請求項５に記載のシステム。
【請求項７】
前記プロセッサーは、さらに、第３の期間内に実行された前記救急吸入および／または定期吸入の間に測定された吸入量から平均吸入量を計算するように構成されていることを特徴とする請求項４～請求項６のいずれかに記載のシステム。
【請求項８】
前記プロセッサーは、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、部分的に前記平均吸入量の基準吸入量に対する変化に基づいて計算するように構成されていることを特徴とする請求項７に記載のシステム。
【請求項９】
前記プロセッサーは、第４の期間内の救急吸入および／または定期吸入の間に測定された吸入継続時間から平均吸入継続時間を計算するように構成され、前記ＣＯＰＤの増悪の確率が部分的に前記平均吸入継続時間に基づいて計算され、選択的に前記第４の期間が１～３０日であることを特徴とする請求項４～請求項８のいずれかに記載のシステム。
【請求項１０】
前記プロセッサーは、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を部分的に前記平均吸入継続時間の基準吸入継続時間に対する変化に基づいて計算するように構成されていることを特徴とする請求項９に記載のシステム。
【請求項１１】
前記センサーシステムは圧力センサーを有し、選択的に前記使用検出システムは別の圧力センサーを有し、前記圧力センサーおよび前記別の圧力センサーは互いに同一のまたは異なる構成を有していることを特徴とする請求項１～請求項１０のいずれかに記載のシステム。
【請求項１２】
前記第１の吸入器は、
薬剤タンクと、
前記薬剤タンクから１回分の薬剤を計量するように構成された計量アッセンブリーと、を有し、
前記使用検出システムは、前記計量アッセンブリーによる前記１回分の薬剤の計量を記録するように構成され、それによって、前記１回分の薬剤の計量は前記対象者の前記第１の吸入器の使用によって実行された前記救急吸入を示していることを特徴とする請求項１～請求項１１のいずれかに記載のシステム。
【請求項１３】
前記対象者が患った呼吸器疾患の状態を表す指標の入力を受けるユーザーインターフェイスをさらに備え、

前記プロセッサーが、前記呼吸器疾患増悪リスク予測モデルを用いて、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、測定した前記救急吸入の回数、受け取った前記パラメータの測定値および前記入力を受けた前記指標に基づいて計算するように構成されていることを特徴とする請求項１～請求項１２のいずれかに記載のシステム。

【請求項１４】

対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算するための方法であって、

プロセッサーが、第１の期間内に前記対象者によって実行された救急薬の救急吸入の回数を受け取り、

前記プロセッサーが、少なくとも数回の前記救急吸入の間のおよび／または前記対象者によって実行された維持管理薬の定期吸入の間の気流に関するパラメータの測定値を受け取り、

前記プロセッサーが、呼吸器疾患増悪リスク予測モデルを用いて、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、受け取った前記救急吸入の回数および受け取った前記パラメータの測定値に基づいて決定し、

前記呼吸器疾患増悪リスク予測モデルは、前記確率の計算において、前記パラメータが前記救急吸入の回数よりも重要性を有するように構成されている、ことを特徴とする方法。

【請求項１５】

さらに、前記対象者に前記救急薬を投与するための第１の吸入器を準備し、前記第１の吸入器は、前記対象者が前記第１の吸入器を使用することで実行される前記救急吸入を特定するように構成された使用検出システムを有していることを特徴とする請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

さらに、前記救急吸入および／または前記定期吸入の間に気流に関する前記パラメータを測定するように構成されたセンサーシステムを準備することを特徴とする請求項１４または請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

コンピュータ上で実行されたときに、請求項１４に記載の方法を実施するように適合せしめられたコンピュータプログラムコードを有していることを特徴とするコンピュータプログラム。

【請求項１８】

対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算するシステムであって、

前記対象者に救急薬を投与するための第１の吸入器を備え、前記第１の吸入器は前記対象者が前記第１の吸入器を使用することで実行される救急吸入を計測するように構成された使用検出システムを有し、さらに、

定期吸入の間に前記対象者に維持管理薬を投与するための選択的な第２の吸入器と、

前記救急吸入の間のおよび／または前記第２の吸入器が前記システムにおいて使用される場合、前記第２の吸入器を使用した前記定期吸入の間の気流に関するパラメータを測定するように構成されたセンサーシステムと、

第１の期間内の前記救急吸入の回数を測定し、少なくとも数回の前記救急吸入および／または前記定期吸入において測定された前記パラメータの測定値を受け取り、呼吸器疾患増悪リスク予測モデルを用いて、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、少なくとも測定した前記救急吸入の回数および受け取った前記パラメータの測定値に基づき、計算するように構成されたプロセッサーと、を備え、

前記呼吸器疾患増悪リスク予測モデルは、少なくとも前記救急吸入の回数に基づく特性および前記パラメータに基づく特性を、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を計算するための予測因子として用いるように構成されたものであり、前記確率の計算において、前記パラメータが前記救急吸入の回数よりも重要性を有する、ことを特徴とするシステム。

【請求項１９】

前記プロセッサーは、さらに、第２の期間内の前記救急吸入および／または前記定期吸入の間に測定された前記最大吸入流量から平均最大吸入流量を計算するように、かつ、前

記呼吸器疾患増悪リスク予測モデル用いて、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、少なくとも測定した前記救急吸入の回数および計算した前記平均最大吸入流量に基づいて計算するように構成されている、
請求項１８に記載のシステム。
【請求項２０】
前記プロセッサーは、さらに、データ入力ユニットから前記対象者の生体に関するパラメータを受け取るように、かつ、前記呼吸器疾患増悪リスク予測モデル用いて、前記ＣＯＰＤの増悪の確率を、少なくとも測定した前記救急吸入の回数、受け取った前記気流に関するのパラメータの測定値、および、受け取った前記生体に関するパラメータに基づいて計算するように構成され、前記呼吸器疾患増悪リスク予測モデルは、前記生体に関するパラメータに基づく特徴を、前記予測因子の一つとしてさらに用いるように構成されている、
請求項１８に記載のシステム。
【請求項２１】
前記呼吸器疾患増悪リスク予測モデルは、前記パラメータに関係づけられた第１の重みづけ係数と、前記救急吸入の回数に関係づけられた第２の重みづけ係数とを有し、前記第１の重みづけ係数は前記第２の重みづけ係数よりも大きい、
請求項１８に記載のシステム。
【請求項２２】
ＣＯＰＤの増悪を診断する方法であって、
請求項１４～請求項１６のうちのいずれか１項に記載の方法を実施し、
前記確率が、前記ＣＯＰＤの増悪を表す予め決定された上限に達するかまたは前記上限を超えるかどうかを判定し、
前記確率が前記上限に達したまたは前記上限を超えたことに基づいて、前記ＣＯＰＤの増悪を診断することを特徴とする方法。
【請求項２３】
前記方法は、切迫したＣＯＰＤの増悪を診断する方法である、
請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記ＣＯＰＤの増悪の確率は、前記増悪が前記第１の期間に続く増悪期間内に生じる確率であり、前記増悪期間は、１日から１０日である、
請求項２２または請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
対象者の亜集団を画するための方法であって、
前記方法は、
前記対象者の母集団のそれぞれの対象者に対して請求項１４～請求項１６のいずれか１項に記載の方法を実施し、それによって、前記母集団のそれぞれの対象者に対する前記確率を計算し、
前記確率の閾値確率または閾値範囲を準備し、
当該閾値確率または当該閾値範囲は、前記亜集団に対して計算された前記確率を、前記母集団の残りに対して計算された前記確率から区別するものであり、
前記方法は、さらに、
前記閾値確率または前記閾値範囲を用いて、前記亜集団を前記母集団の前記残りから画することを特徴とする方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、吸入器システム、特に、呼吸器疾患の増悪の確率を計算するシステムおよび方法に関するものである。
【背景技術】
【０００２】

喘息または慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）等の多くの呼吸器疾患は、治療が、患者の症状の管理と、回復不能な病変のリスクを減らすための薬剤の生涯にわたる投与とを含む、生涯にわたる病気である。現在、喘息およびＣＯＰＤのような病気に対する治療法は存在しない。

治療は２つの形態をとる。第１に、維持管理的な治療の側面では、気道の炎症を減らし、その結果、将来的に症状をコントロールすることが意図されている。維持管理的治療は、典型的に、吸入コルチコステロイドを単独で、あるいは長時間作用性気管支拡張剤および／またはムスカリン拮抗薬と組み合わせて処方することによって行われる。第２に、治療は救急（または救援）治療の側面も有し、この場合、患者は、喘息、咳、胸部圧迫および呼吸困難の激しい発作を緩和するための即効性の気管支拡張剤を投与される。

喘息またはＣＯＰＤのような呼吸器疾患を患った患者は、また、呼吸器疾患の症状をより悪化させる一時的な再燃あるいは増悪を経験するかもしれない。最悪の場合、増悪は患者の生命を脅かし得る。

【０００３】

切迫した呼吸器疾患の増悪を特定することができれば、行動計画を改善し、患者の症状が要求する前に、例えば、医師へのまたは医師からの予定外の訪問、入院およびステロイドの全身投与のような先行的治療の機会をもたらすことが可能になる。

【０００４】

それ故、従来技術においては、切迫した呼吸器疾患の増悪のリスクを特定するための改善された方法が必要とされている。

【発明の概要】

【０００５】

したがって、本発明は、対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算するシステムであって、前記対象者に救急薬を投与するための第１の吸入器を備え、前記第１の吸入器は前記対象者が前記第１の吸入器を使用することで実行される救急吸入を計測するように構成された使用検出システムを有し、さらに、定期吸入の間に前記対象者に維持管理薬を投与するための選択的な第２の吸入器と、前記救急吸入の間のおよび／または前記第２の吸入器が前記システムにおいて使用される場合、前記第２の吸入器を使用した前記定期吸入の間の気流に関するパラメータを測定するように構成されたセンサーシステムと、第１の期間内の前記救急吸入の回数を測定し、少なくとも数回の前記救急吸入の間のおよび／または前記定期吸入の間の前記パラメータの測定値を受け取り、重みづけされたモデルを用いて、前記救急吸入の間の前記パラメータの測定値に基づき前記ＣＯＰＤの増悪の確率を計算するように構成されたプロセッサーと、を備え、前記モデルは、前記パラメータの測定値が前記確率の計算において前記救急吸入の回数よりも有意となるように重みづけされていることを特徴とするシステムを提供したものである。

【０００６】

救急吸入の回数と、救急および／または定期吸入の間の気流に関するパラメータの測定値とを用いることによって、ＣＯＰＤの増悪を予測するためのモデルであって、例えば、これらの因子のいずれかを無視したモデルよりも高い精度で予測が可能なモデルを提供することができる。

さらには、ＣＯＰＤの増悪を予測する場合、確率の計算において、吸気の間の気流に関するパラメータが、救急吸入の回数よりも有意となるようにした。結果的に、吸入パラメータが確率の計算において救急吸入の回数よりも有意となるようにモデルを重みづけしたことから、確率の計算の精度が上がる。これは、救急吸入の回数が増悪の予測において吸入パラメータよりも有意とされた、喘息の増悪を予測するトレンドと対照的である。

【図面の簡単な説明】

【０００７】

【図１】本発明の１実施例によるシステムのブロック図である。

【図２】本発明の別の実施例によるシステムを示す図である。

【図３Ａ】本発明の１実施例による方法のフロー図である。

【図３Ｂ】本発明の別の実施例による方法のフロー図およびタイムラインである。
【図４】救急吸入の平均回数対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフである。
【図５】救急吸入の平均回数対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフである。
【図６】平均最大吸入流量（L/min）対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフである。
【図７】平均最大吸入流量（L/min）対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフである。
【図８】平均吸入量（L）対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフである。
【図９】平均吸入量（L）対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフである。
【図１０】平均吸入継続時間（s）対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフである。
【図１１】平均吸入継続時間（s）対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフである。
【図１２】切迫したＣＯＰＤの増悪の確率を計算するためのモデルの受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線解析を示す図である。
【図１３】救急薬の吸入のタイムラインを示す図である。
【図１４】救急吸入の平均回数対喘息の増悪からの日数のグラフである。
【図１５】救急吸入の平均回数対喘息の増悪からの日数の別のグラフである。
【図１６】救急吸入の回数および気流に関する種々のパラメータのそれぞれの基準値に対する変化率対喘息の増悪からの日数の４つのグラフである。
【図１７】喘息の増悪の確率を計算するためのモデルの受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線解析を示す図である。
【図１８】吸入器の斜視図である。
【図１９】図１８に示した吸入器の縦断面図である。
【図２０】図１８に示した吸入器の分解斜視図である。
【図２１】図１８に示した吸入器の上部キャップおよび電子モジュールの分解斜視図である。
【図２２】図１８に示した吸入器の空気流量対圧力のグラフである。
【発明を実施するための形態】
【０００８】
装置、システムおよび方法を例示しつつなされる詳細な説明および具体例は、単に本発明の説明を目的としたものであって、本発明の範囲を限定するものではないことが理解されるべきである。本発明の装置、システムおよび方法のそれらのおよび別の特徴、態様および長所が、明細書の以下の説明、添付の特許請求の範囲および図面からより良く理解されるだろう。図面は概略的なものにすぎず、実際の寸法に合わせて描かれていないことが理解されるべきである。また、全図面を通じて同一または類似の構成要素には同一の番号が付されていることが理解されるべきである。
【０００９】
喘息およびＣＯＰＤは気道の慢性炎症性疾患である。それらは共に気道閉塞および気管支麻痺の変化しやすく、再発する症状によって特徴づけられる。症状は、喘鳴、咳、胸部圧迫および呼吸困難の発作を含んでいる。
【００１０】
症状は、トリガーを回避することおよび薬剤、特に吸入薬を使用することによってコントロールされる。薬剤は、吸入コルチコステロイドおよび吸入気管支拡張剤を含んでいる。
【００１１】
吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）は、呼吸器疾患を長期間コントロールする場合に使用されるステロイドホルモン剤である。それらは、気道炎症を弱めることで機能する。吸入コルチコステロイドは、例えば、ブデソニド、ベクロメタゾン（ジプロピオン酸ベクロメタゾン）、フルチカゾン（フルチカゾンプロピオン酸エステル）、モメタゾン（モメタゾンフランカルボン酸エステル）、シクレソニドおよびデクサメタゾン（デクサメタゾンナトリウム）を含んでいる。括弧は、好ましい塩またはエステルの形態を表す。
【００１２】
分類が異なる気管支拡張剤は、気道内の異なる受容体をターゲットにしている。一般に使用される２つの分類は、β_2刺激薬と抗コリン薬である。

【００１３】
β$_2$アドレナリン刺激薬（β$_2$刺激薬）は円滑な筋肉弛緩を誘発するアドレナリン受容体に作用し、気道を拡張させる。長時間作用性β$_2$刺激薬（ＬＡＢＡ）は、例えば、ホルモテロール（フマル酸ホルモテロール）、サルメテロール（サルメテロールキシナホ酸塩）、インダカテロール（インダカテロールマレイン酸塩）、バンブテロール（バンブテロール塩酸塩）、クレンブテロール（クレンブテロール塩酸塩）、オロダテロール（オロダテロール塩酸塩）、カルモテロール（カルモテロール塩酸塩）、ツロブテロール（ツロブテロール塩酸塩）およびビランテロール（ビランテロールトリフェニル酢酸塩）を含んでいる。短時間作用性β$_2$刺激薬（ＳＡＢＡ）は、例えば、アルブテロール（硫酸アルブテロール）を含んでいる。
【００１４】
典型的に、短時間作用性気管支拡張剤は、急性気管支収縮からの迅速な救援を提供する（しばしば、「救急薬」または「リリーバー薬」と呼ばれる）一方、長時間作用性気管支拡張剤は、長時間にわたる症状のコントロールおよび予防を支援する。
しかしながら、ホルモテロール（フマル酸ホルモテロール）のような発現が早く、長時間作用性気管支拡張剤のいくつかは、救急薬として使用され得る。すなわち、救急薬は急性気管支収縮からの救援を提供する。救急薬は必要に応じて服用される。救急薬は、また、例えば、ＩＣＳ－ホルモテロール（フマル酸ホルモテロール）、典型的にはブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤のようなコンビネーション製品の形態をとり得る。こうして、救急薬は、好ましくは、ＳＡＢＡまたは発現が速いＬＡＢＡ、より好ましくは、アルブテロール（硫酸アルブテロール）またはホルモテロール（フマル酸ホルモテロール）、さらに好ましくは、アルブテロール（硫酸アルブテロール）からなっている。
【００１５】
アルブテロール（サルブタモールとしても知られる）は、典型的に硫酸塩として投与され、本発明における好ましい救急薬である。
【００１６】
抗コリン作用薬（抗ムスカリン薬）は、神経伝達物質アセチルコリンを、神経細胞内のその受容体を選択的にブロックすることでブロックする。局所適用に際し、抗コリン作用薬は、主に、気道内に位置するＭ$_3$ムスカリン授与体に作用し、円滑な筋肉弛緩を生じさせ、気管支拡張を生じさせる。
長時間作用性ムスカリン拮抗薬（ＬＡＭＡ）は、例えば、チオトロピウム（チオトロピウム臭化物）、オキシトロピウム（オキシトロピウム臭化物）、アクリジニウム（アクリジニウム臭化物）、イプラトピウム（イプラトピウム臭化物）、グリコピロニウム（臭化グリコピロニウム）、オキシブチニン（オキシブチニン塩酸塩またはオキシブチニン臭化水素酸塩）、トルテロジン（トルテロジン酒石酸塩）、トロスピウム（トロスピウム塩化物）、ソリフェナシン（ソリフェナシンコハク酸塩）、フェソテロジン（フェソテロジンフマル酸塩）およびダリフェナシン（ダリフェナシン臭化水素酸塩）を含んでいる。
【００１７】
これまで、ドライパウダー吸入器（ＤＰＩ）、圧力式定量吸入器（ｐＭＤＩ）およびネブライザー等を用いた吸入による投与のためにそれらの薬剤を準備し、処方する際に多数のアプローチがなされてきている。
【００１８】
ＧＩＮＡ（Global Initiative for Asthma：喘息管理に関する国際指針）のガイドラインによれば、段階的アプローチが喘息の治療のためにとられる。
軽症型の喘息を表す第１段階では、患者は硫酸アルブテロール等の必要に応じたＳＡＢＡを与えられる。患者は、また、ＳＡＢＡが処方されるときはいつも、必要に応じた低用量のＩＣＳ－ホルモテロールまたは低用量のＩＣＳを与えられるかもしれない。第２段階では、通常の低用量のＩＣＳがＳＡＢＡまたは必要に応じた低用量のＩＣＳ－ホルモテロールと一緒に与えられる。第３段階では、ＬＡＢＡが加えられる。第４段階では、各薬剤の用量が増やされ、第５段階では、さらに、抗コリン作用薬または低用量の経口コルチコ

ステロイド等の追加の治療が含まれる。つまり、各段階は治療計画とみなすことができ、治療はそれぞれ、呼吸器疾患の急性重症度の程度に応じて構成される。

【００１９】

ＣＯＰＤは世界中の主要な死因である。ＣＯＰＤは、慢性気管支炎や肺気腫、さらには狭気道を含む異質の長期間にわたる病気である。ＣＯＰＤを患った患者における病変は、主に、気道、肺実質および肺血管系に限定される。それらの病変は、肺のガスを吸い込み、吐き出す健全な能力を低下させる。

【００２０】

気管支炎は長期間にわたる気管の炎症によって特徴づけられる。一般的な症状は、喘鳴、呼吸困難、咳および喀痰の喀出を含み、これらの症状はすべて患者の生活の質にとって厄介かつ有害である。気腫はまた長期間にわたる気管支炎症に関係し、この場合、炎症に対する反応によって、肺組織の破壊および進行性の気道狭窄が生じる。やがて、肺組織はその自然な弾力性を失い、拡張する。そうなると、ガス交換機能が低下し、呼吸されたガスがしばしば肺に閉じ込められる。これは、局所化された低酸素症を引き起こし、１回の吸気当たりに患者の血流中に供給される酸素量を減少させる。そして、患者は呼吸困難を経験する。

【００２１】

ＣＯＰＤとともに生活する患者は、日々、それらの様々の症状を、一部かもしれないが経験する。病気の重症度は種々の要因によって決定されるが、最も一般的には、病気の進行度と相関がある。それらの症状は、病気の重症度とは無関係に、安定したＣＯＰＤを表し、この病状が維持され、種々の薬剤の投与を通じてコントロールされる。治療法は変更され得るが、しばしば、吸入気管支拡張剤、抗コリン作用薬、長時間作用性および短時間作用性β_2刺激薬および吸入コルチコステロイドを含んでいる。薬剤はしばしば単一治療としてまたは併用治療として投与される。

【００２２】

患者は、ＧＯＬＤ（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.：慢性閉塞性肺疾患のためのグローバルイニシアティブ）ガイドラインに定められたカテゴリーを用いて、患者のＣＯＰＤの重症度によって分類される。カテゴリーはＡ～Ｄからなり、治療法の推奨される最初の選択肢はカテゴリー毎に変わる。患者グループＡは、必要に応じて、短時間作用性ムスカリン拮抗薬（ＳＡＭＡ）または短時間作用性β_2刺激薬（ＳＡＢＡ）を処方される。患者グループＢは、長時間作用性ムスカリン拮抗薬（ＬＡＭＡ）または長時間作用性β_2刺激薬（ＬＡＢＡ）を処方される。患者グループＣは、吸入コルチコステロイド（ＩＣＳ）＋ＬＡＢＡ、またはＬＡＭＡを処方される。患者グループＤは、ＩＣＳ＋ＬＡＢＡ、および／またはＬＡＭＡを処方される。

【００２３】

喘息またはＣＯＰＤ等の呼吸器疾患を患った患者は、日々の基本的な病状の変化の範囲を超えた周期的な増悪に苦しむ。増悪は、追加の治療、つまり維持管理的治療の範囲を超えてなされる治療を必要とする急性の病状悪化である。

【００２４】

喘息については、中程度の増悪に対する追加の治療は、ＳＡＢＡおよび経口コルチコステロイドの反復投与および／またはコントロールされた酸素吸入（後者は入院を必要とする）からなる。重大な増悪に対しては、抗コリン作用薬（典型的にイプラトピウム臭化物）、噴霧ＳＡＢＡまたは硫酸マグネシウムが追加される。

【００２５】

ＣＯＰＤについては、中程度の増悪に対する追加の治療は、ＳＡＢＡ、経口コルチコステロイドおよび／または抗生物質の反復投与からなる。重大な増悪に対しては、コントロールされた酸素吸入および／または呼吸サポート（いずれも入院を必要とする）が加えられる。

【００２６】

本明細書中では、用語「増悪」は中程度の増悪と重大な増悪の両方を含んでいる。

【００２７】
本発明は、呼吸器疾患の増悪を予測することによって、患者に対する治療に早期に介入し、それによって患者の転帰を改善することができる治療アプローチに係るものである。
【００２８】
本発明によれば、対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算するシステムが提供される。システムは、対象者に救急薬を投与するための第１の吸入器を備えている。救急薬は例えば薬の吸入時に気管支および細気管支を迅速に拡張させることによって呼吸器症状の悪化を治療するのに適している。第１の吸入器は対象者が第１の吸入器を使用することで実行される救急吸入を計測するように構成された使用検出システムを有している。システムは、選択的に、定期吸入の間に前記対象者に維持管理薬を投与するための第２の吸入器を有している。センサーシステムは、救急吸入の間のおよび／または第２の吸入器がシステムにおいて使用される場合、第２の吸入器を使用した定期吸入の間の気流に関するパラメータを測定するように構成されている。
【００２９】
救急薬は、上述したようなものであり、典型的には、ＳＡＢＡ、またはホルモテロール（フマル酸ホルモテロール）等の発現が速いＬＡＢＡからなっている。救急薬は、また、例えば、ＩＣＳ－ホルモテロール（フマル酸ホルモテロール）、典型的にはブデソニド・ホルモテロール（ブデソニド・ホルモテロールフタル酸塩）等のコンビネーション製品の形態を有している。
このようなアプローチは「ＭＡＲＴ」（maintenance and rescue therapy：維持療法および救済療法）と呼ばれる。しかしながら、救急薬が存在することは、本明細書中ではそれが第１の吸入器であることを表している。なぜなら、救急薬の存在は重みづけされたモデルにおいて決定的だからである。したがって、それは、救急薬、および救急薬と維持管理薬の組み合わせの両方をカバーする。これに対し、第２の吸入器は、使用された場合、治療の維持管理的な面において使用されるだけであり、救急目的では使用されない。重要な違いは、第１の吸入器が必要に応じて使用されるのに対し、第２の吸入器は、定期的に、所定の時間に使用される点にある。
【００３０】
システムは、さらに、第１の期間内の救急吸入の回数を測定し、少なくとも数回の救急および／または定期吸入の間のパラメータの測定値を受け取るように構成されたプロセッサーを備えている。プロセッサーは、重みづけされたモデルを用いて、救急吸入の間のパラメータの測定値に基づきＣＯＰＤの増悪の確率を計算する。モデルは、パラメータの測定値が確率の計算において救急吸入の回数よりも有意となるように重みづけされている。
本発明によれば、さらに、対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算する方法が提供される。方法は、重みづけされたモデルを使用する。本発明のシステムに関して述べられた好ましい実施例はいずれもこの方法に適用され得るし、またその逆も成り立つ。
【００３１】
喘息またはＣＯＰＤの増悪等の切迫した呼吸器疾患の憎悪のリスクを、種々の対象者に関係する要因および環境要因をモニタリングすることによって評価する試みがこれまでになされてきている。どの要因が考慮に入れられ、どの要因が無視されるべきかに関するチャレンジがこれまでになされてきている。リスクの評価にわずかなまたは無視し得る影響しか及ぼさない要因を無視することにより、例えば、より少量の処理リソース、バッテリー電力およびメモリ容量等々の計算のためのリソースを用いて、より効率的にリスク計算をすることが可能になる。より重要なことは、切迫した呼吸器疾患の増悪の確率の計算精度を上げることである。より正確なリスク評価によって、より効果的なアラームシステムを実現することができ、その結果、対象者により適切に医療介入することができるようになる。すなわち、増悪のリスクのより正確な評価は、緊急のリスク時に、対象者への介入をガイドする可能性を有している。
【００３２】
増悪の確率が高い場合、治療計画の段階的な変更は、例えば、緊急のリスク時に対象者

に対して構成されていた治療法に対して正当化され得る。あるいは、長期にわたって増悪の確率が低い場合には、より高い精度の確率計算は、目下の治療法のダウングレードを、あるいは撤回をも正当化するための指針として用いることができる。これは、例えば、対象者が、もはや自己の呼吸器疾患の病状と釣り合っていない高用量の薬剤を摂取するように要求されることがないことを意味する。

【００３３】

本発明者は、広範な臨床研究を行い、以下で詳細に説明するように、ＣＯＰＤの増悪の確率計算を、一定期間（第１の期間）内に対象者によって実行される救急薬の救急吸入の回数と、救急および／または維持管理薬の吸入の間の気流に関するパラメータ（の測定値）との両方に基礎づける重みづけされたモデルを用いることによって、ＣＯＰＤの増悪の確率の計算の精度を上げることができることを見出した。

【００３４】

第１の期間は、救急吸入の回数が計測されるサンプリング期間に対応する。第１の期間は、例えば１～３０日である。このサンプリング期間は、当該期間が救急吸入の回数のデータ収集に適切な長さとなるように選択される。サンプリング期間が短すぎると、増悪の信頼できる予測のために必要な量のデータを収集することができず、サンプリング期間が長すぎると、診断または予測にとって意味のある短期的な傾向との区別をつきにくくする平均化効果が生じてしまう。

【００３５】

救急吸入の回数およびパラメータ（値）の両方を用いることで、例えば、これらの因子のいずれか一方を無視するモデルよりも高い精度での予測を可能にするモデルを形成することができる。さらに、臨床研究から、吸入の間の気流に関するパラメータおよび当該パラメータに関する傾向は、確率計算において、救急吸入の回数よりも有意であることが見出された。救急吸入の回数は依然として増悪の確率の計算において有意な因子であるが、パラメータと比べると、確率に及ぼす影響を小さい。

したがって、モデルを、パラメータが確率計算において救急吸入の回数よりも有意となるように重みづけすることによって、確率計算の精度がより高められる。

【００３６】

モデルは、例えば、パラメータに関係づけられた第１の重みづけ係数と、吸入の回数に関係づけられた第２の重みづけ係数とを有している。救急吸入の回数（または救急薬使用に係る傾向）およびパラメータを定量化するために使用された異なるユニットを評価すべく標準化されたとき、第１の重みづけ係数は第２の重みづけ係数よりも大きくなり、それによって、パラメータが確率計算において救急吸入の回数よりも有意となることが保証される。

【００３７】

確率計算は、救急吸入の間のおよび／または第２の吸入器が使用される場合、第２の吸入器を用いた定期吸入の間の気流に関するパラメータ（値）に基づいている。パラメータは、吸入の間の気流に関する単一の因子に対応し、またはこのような因子を複数個含み得る。例えば、パラメータは、最大吸入流量、吸入量、吸入継続時間および吸入速度のうちの少なくとも１つからなる。時間対最大吸入流量は、例えば、吸入速度の測定値を与える。

【００３８】

確率計算の基礎をパラメータにおくことは、モデルが、吸入の間の気流に関する１または２以上の因子および／または因子のそれぞれに関する１または２以上の傾向を使用することを意味する。このような傾向は各因子における変動に対応する。

【００３９】

第１の重みづけ係数は、吸入の間の気流に関する１または２以上の因子および／または因子のそれぞれに関する１または２以上の傾向を重みづけする。

【００４０】

より一般的には、救急吸入の間および／または定期吸入の間の気流に関するパラメータ（例えば任意の関係する傾向を含む）は、モデルにおいて、（他の因子に対して）５５％

～９５％、好ましくは６５％～９０％、最も好ましくは７５％～９５％、例えば８０％の有意性／重要性を有している。

【００４１】

確率計算は、また、部分的に救急吸入の回数に基礎をおいている。確率計算を救急吸入の回数に基づいて行うことは、モデルが、第１の期間内の救急吸入の絶対数および／または救急吸入の回数に基づく傾向を用いることを意味する。このような傾向は必要に応じた救急吸入の回数ではなく、救急吸入の回数の変動からなっている。

【００４２】

第２の重みづけ係数は、救急吸入の絶対数および／または救急吸入の回数に基づく１または２以上の傾向を重みづける。

【００４３】

救急吸入の回数に基づく傾向は、例えば、１日のうちの特定の時間内に行われた吸入の回数を含んでいる。したがって、夜間の吸入の回数は、例えば１つの因子として吸入の回数に含まれる。

【００４４】

より一般的には、救急吸入の回数（例えば任意の関係する傾向を含む）は、モデルにおいて、２％～３０％、好ましくは５％～２５％、最も好ましくは１０％～２０％、例えば１５％の有意性／重要性を有している。

【００４５】

ＣＯＰＤの増悪の確率は、第１の期間に続く増悪期間内に発生する切迫したＣＯＰＤの増悪の確率である。こうして、モデルは、吸入データ、すなわち救急吸入の回数と、パラメータデータが収集される第１の期間に続く「増悪期間」と呼ばれる予め決定された期間内に発生するＣＯＰＤの増悪の確率を計算可能にする。増悪期間は、例えば１～１０日、例えば５日である。増悪期間は、モデルが当該期間内に増悪を予測する能力に基づいて選択され、予め決定された期間が、必要ならば、適切な治療のステップをとるのに十分に長くなることを保証する。

【００４６】

いくつかの実施例において、生体に関するパラメータが、重みづけされたモデルの精度を上げるために当該モデルに含まれる。このような実施例では、プロセッサーが、例えば、生体に関するパラメータ（パラメータ値）を受け取るように構成される。データ入力ユニットが、例えば、システムに含まれ、対象者および／または医療従事者が生体に関するパラメータを入力できるようになっている。

【００４７】

モデルは、例えば、生体に関するパラメータが、確率計算において、吸入の間の気流に関するパラメータよりも低い有意性を有するように重みづけされている。言い換えれば、第３の重みづけ係数が生体に関するパラメータに関係づけられ、第３の重みづけ係数は気流に関するパラメータに関係づけられた第１の重みづけ係数よりも小さくなるように設定される。第３の重みづけ係数は救急吸入の回数に関係づけられた第２の重みづけ係数よりも大きくまたは小さくなるように設定される。

【００４８】

好ましくは、第３の重みづけ係数は第２の重みづけ係数よりも小さい。予測力の順に、吸入の間の気流に関するパラメータが最も大きな影響力を及ぼし、次に救急吸入の回数が続き、その次に生体に関するパラメータが続く。

【００４９】

生体に関するパラメータは、例えば、体重、身長、ボディマス指数、収縮期および／または拡張期の血圧を含む血圧、性別、人種、年齢、喫煙歴、睡眠／活動パターン、増悪履歴、対象者に対し施された別の治療または投与された別の薬剤等々のうちから選択された１または２以上のパラメータである。好ましい実施例では、生体に関するパラメータは、年齢、ボディマス指数および増悪履歴を含んでいる。

【００５０】

より一般的には、生体に関するパラメータは、モデルにおいて、１％～１２％、好ましくは３％～１０％、最も好ましくは４％～６％、例えば５％の有意性／重要性（例えば重み）を有している。

【００５１】

また、天候または汚染のレベルに関する環境データ等の追加のデータソースがモデルに加えられ得る。このような追加のデータは、確率計算に関し、吸入パラメータのデータよりも低い有意性を有するよう、そして選択的に、救急吸入の回数のデータよりも低い有意性を有するように重みづけされる。

【００５２】

維持管理／定期吸入の回数は、選択的または付加的に、増悪の予測に対する有益な情報をもたらす。なぜなら、より少ない回数の維持管理／定期吸入（維持管理薬の投薬の順守が不十分なことを示している）は増悪のリスクを増大させるからである。

【００５３】

比較的単純な例では、（問題となる対象者に関する基準期間に対する）第１の吸入器を用いた救急吸入の回数の増加」および／または第２の吸入器を用いた定期吸入の回数の減少（治療計画の順守が低いことを示している）は、吸入パラメータとともに、肺疾患の増悪の確率を高める肺機能の悪化を表す。

【００５４】

具体例では、維持管理薬の投薬の順守が８０％から５５％に低下して、救急吸入器の使用が６７．５％増加し、最大吸入流量が３４％低下し、吸入量が２３％低下し（それらはすべて患者の基準値からの変化率である）、前年に２回の増悪が発生し、ＢＭＩが２８を超えていると、ＲＯＣ－ＡＵＣを用いて（以下の図１２および図１７に関する説明参照）、次の５日間の増悪の確率が０．８７となる。

【００５５】

モデルは線形または非線形のモデルである。モデルは、例えば、機械学習モデルからなっている。例えば、教師あり機械学習モデル等の教師ありモデルが使用される。使用されるモデルの具体的な形式に関係なく、既に説明したように、モデルは救急吸入の回数よりも吸入パラメータにより敏感である、すなわち反応するように構成されている。この敏感さは、重みづけされたモデルの「重みづけ」に対応している。

【００５６】

非限定的的な例において、モデルは決定木を用いるように構成されている。ニューラルネットワークまたはディープラーニングモデル等の別の適当な技術がまた当業者によって検討され得る。

【００５７】

呼吸器疾患の増悪を予測することとは関係なく、システムのプロセッサーは、吸入の回数、吸入パラメータ、および対象者が患っている呼吸器疾患の病状に関する指標に基づいて増悪の確率を計算する。指標を予測に含めることによって、予測精度が上がる。その理由は、ユーザー入力された指標が、例えば当該ユーザー入力された指標を用いずに吸入の回数および吸入パラメータを考慮に入れて導出された確率評価の予測値の正当性を立証し、より確かなものにすることを助けるからである。

【００５８】

１実施例において、プロセッサーは呼吸器疾患の増悪の初期確率を、記録された吸入の回数および受け取った吸入パラメータ（値）に基づくが、指標には基づくことなく計算する。初期確率は、例えば、上述のような重みづけされたモデルを用いて計算される。そして、確率、すなわち全体的な確率が吸入回数、吸入パラメータ、および受け取った、対象者が患った呼吸器疾患の症状に関する指標に基づいて計算される。例えば、全体的な確率は初期確率および受け取られた指標に基づいて計算される。

【００５９】

初期確率は、例えば、後の１０日間の増悪のリスクを決定する。対象者が患った呼吸器疾患の病状の指標を考慮に入れた全体的な確率は、例えば、後の５日間の増悪のリスクを

決定する。すなわち、確率計算に指標を含めることで、より短期間におけるより正確な予測が可能となる。

【００６０】

確率計算にユーザー入力された指標を含めることによって、陽性および陰性の予測値、予測の感度、すなわち対象者がリスクにさらされているとシステム／方法が正しく判定する能力（真陽性率）、および予測の特異性、すなわち対象者がリスクにさらされていないとシステム／方法が正しく判定する能力（真陰性率）のうちの１または２以上が強化される。

【００６１】

吸入の回数および吸入パラメータのデータは、例えば、増悪に先立つ１０日間の対象者の基準値からの偏差を表している。ユーザー入力された指標をその後の予測に含めることによって、陽性および陰性の予測値、および予測システム／方法の感度および特異性が改善される。

【００６２】

プロセッサーは、例えば、ユーザーにプロンプトを出力し、ユーザーから指標の入力を受けるユーザーインターフェイスを制御するように構成されている。プロンプトは、吸入の回数および吸入パラメータに基づいて、しかし指標には基づかずに計算された初期確率に基づいて出力される。プロンプトは、例えば、予め決定された閾値に達したまたはこれを超えた初期確率に基づいて出力される。こうして、ユーザーは、切迫した増悪の発生の可能性を示す初期確率に基づき、システムによって指標を入力するように促される。ユーザーが指標を入力することによって、指標を考慮に入れた（全体的な）確率が初期確率を裏付け、正当化することを助ける。

【００６３】

これは、例えば、指標の「分析主導の使用」とみなされる。吸入の回数および吸入パラメータのデータが起こり得る対象者の呼吸器疾患の悪化を示すときに、ユーザー入力が要求される。

【００６４】

ユーザーインターフェイスは、例えば、ユーザーまたは対象者に、ポップアップ通知を通じて短い質問票を完成させることで指標を入力するように促される。いつポップアップ通知を出すかを決定するロジックは、救急および／または維持管理吸入の回数および／または時間、および吸入パラメータの変化等の主要な変数のずれによって発動される。

【００６５】

選択的にまたは付加的に、システムは、ユーザーがユーザーインターフェイスを通じて指標を入力することを選択したとき、その指標を受け取るように構成される。例えば、医療従事者が指標が初期確率の計算を確かなものにするのに有用であると決定したとき。これは、例えば、指標の「要求に応じた」使用とみなされる。この要求は、例えば医療のプロによる評価に先立ってまたは評価の間に、患者または患者を担当する医師によってなされる。

【００６６】

こうして、ユーザーは、これがシステムおよび／または医療従事者によって必要であるとみなされたとき、指標を入力するように促されるにすぎない。これは、対象者の負担を有利に低減し、対象者が、入力を求められまたは促されたとき、つまり、このような入力が対象者の呼吸器疾患のモニタリングに関して望ましいときに指標を入力することを可能にする。これらの実施例で指標を入力することは、対象者が日常的に指標の入力を促される場合よりも実現可能性がある。

【００６７】

１実施例において、ユーザーインターフェイスは、複数のユーザーが選択可能な呼吸器疾患の病状の選択肢を提供するように構成される。この場合、指標は少なくとも１つの病状の選択肢のユーザーによる選択によって決定される。

【００６８】

例えば、ユーザーインターフェイスは、それぞれの回答が指標に対応する複数の質問からなる質問票を表示する。ユーザー、例えば対象者または対象者を担当する医療従事者がユーザーインターフェイスを使用して質問に対する回答を入力する。

【００６９】

質問票は、対象者の負担を最小にすべく、比較的短く、つまり比較的少数の質問から構成される。それにもかかわらず、質問の数および内容は、指標によって増悪の確率の計算が、指標が全く入力されない場合よりも確かなものになるように設定される。

【００７０】

より一般的には、質問票の目的は、比較的素早く回答される少数の時機得た質問によって、対象者の（呼吸器疾患に関する）生活状態を即座に理解するために、目下のまたは比較的最近の（例えば直近の２４時間以内の）指標を確認することにある。質問票は対象者の地方の言語に翻訳される。

【００７１】

一般的なコントロール質問票、特に喘息に関するＡＣＱ／Ｔ（Asthma Control Questionnaire/Test：喘息コントロール質問票／テスト）、あるいはＣＯＰＤに関するＣＡＴ（COPD Assessment Test：ＣＯＰＤアセスメントテスト）は、患者の過去の病状の想起に焦点が当てられがちであり、現在ではなく過去に焦点を当てると、予測的分析の目的の価値に悪影響を及ぼすおそれがある。

【００７２】

次に、このような質問票の非限定的な例を説明する。対象者は、各質問に対して、状況を示す選択肢、いつも（５）、たいてい（４）、ときどき（３）、まれ（２）およびなし（１）のうちから１つを選ぶ。

１．あなたは呼吸困難をどれくらい頻繁に経験しますか、あるいはあなたの呼吸困難が発症する割合は？

２．あなたは咳をどれくらい頻繁に経験しますか、あるいはあなたの咳の発症する割合は？

３．あなたは喘鳴をどれくらい頻繁に経験しますか、あついはあなたの喘鳴の発症する割合は？

４．あなたはどれくらい頻繁に胸部圧迫を経験しますか、あるいはあなたの胸部圧迫の発症する割合は？

５．あなたはどれくらい頻繁に夜間の発症／睡眠への影響を経験しますか、あるいはあなたの夜間の発症／睡眠への影響の割合は？

６．あなたはどれくらい頻繁に職場、学校または家庭での制限を経験しますか、あるいはあなたの職場、学校または家庭での制限の割合は？

質問票の別の例は、次のようなものである。

１．あなたは普段よりも多くの呼吸器症状を経験していますか（はい／いいえ）？

「はい」と答えた場合：

２．より多くの胸部圧迫または呼吸困難を経験していますか（はい／いいえ）？

３．より多くの咳を経験していますか（はい／いいえ）？

４．より多くの喘鳴を経験していますか（はい／いいえ）？

５．それはあなたの睡眠に影響していますか（はい／いいえ）？

６．それはあなたの家庭／職場／学校での活動を制限していますか（はい／いいえ）？

【００７３】

これらの質問に対する回答は、例えば、スコアを計算するために使用され、スコアは、対象者が患った呼吸器疾患の病状の指標に含まれ、または対応する。

【００７４】

１実施例において、ユーザーインターフェイスは、選択可能なアイコン、例えば絵文字型のアイコンおよび／またはチェックボックスおよび／またはスライダーおよび／またはダイアルの形態の、状況を示す選択肢を提供するように構成される。こうして、ユーザーインターフェイスは、患者が患った呼吸器疾患の病状に関する指標を入力するための直接的かつ直感的な方法を提供する。このような直感的な入力法は、対象者自身が自己に関す

る指標を入力する際に特に有利である。なぜなら、比較的に容易に行えるユーザー入力は、対象者の呼吸器疾患の悪化によってもほとんど妨げられないからである。

【００７５】

適当なユーザインターフェイスは、対象者が患った呼吸器疾患の病状の指標のユーザー入力を可能にする目的のために使用される。例えば、ユーザーインターフェイスはユーザー所有の装置の（第１の）ユーザーインターフェイスを備え、またはそれからなっている。ユーザー所有の装置は、例えば、パソコン、タブレットコンピュータおよび／またはスマートフォンである。ユーザー所有の装置がスマートフォンであるとき、（第１の）ユーザーインターフェイスは、例えば、当該スマートフォンのタッチスクリーンに対応する。

【００７６】

１実施例において、システムのプロセッサー少なくとも部分的にユーザー所有の装置内の（第１の）プロセッサーを含んでいる。選択的にまたは付加的に、第１の吸入器および／または第２の吸入器は、例えば、（第２の）プロセッサーを有し、システムのプロセッサーは少なくとも部分的に吸入器に含まれた（第２のプロセッサー）を含んでいる。

【００７７】

本発明の方法は、対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算するために提供される。方法は、第１の期間内に対象者によって実行された、対象者の切迫した呼吸器疾患の治療に適した救急薬の救急吸入の回数を計測し、少なくとも数回の救急吸入の間および／または対象者によって実行された維持管理薬の定期吸入の間の気流に関するパラメータを測定し、重みづけされたモデルを用いて、救急吸入の回数およびパラメータの測定値に基づきＣＯＰＤの増悪の確率を計算することを有し、モデルは、パラメータの測定値が確率の計算において救急吸入の回数よりも有意となるように重みづけされていることを特徴とする。

【００７８】

さらに、本発明によれば、対象者のＣＯＰＤを治療する方法であって、上述したＣＯＰＤの増悪の確率を計算する方法を実施し、確率が予め決定された上限に達するかまたは上限を超えるかどうかを判定し、あるいは、確率が予め決定された下限に達するかまたは下限よりも低いかどうかを判定し、上限に達したまたは上限を超えた確率に基づいて、または下限に達したまたは下限よりも低くなった確率に基づいてＣＯＰＤを治療することを特徴とする方法が提供される。

【００７９】

この治療法は、現存する治療法を変更する。現存する治療法は第１の治療計画を有しており、現存する治療法の変更は、第１の治療計画から、予め決定された閾値に達したまたはこれを超えた確率に基づく第２の治療計画に変更することからなり、第２の治療計画は第１の治療計画よりも高いリスクを有するＣＯＰＤの増悪に対して構成される。

【００８０】

重みづけされたモデルを用いるより正確なリスク計算は、より効果的な警告システムの実現を容易にし、その結果、対象者に対する適切な医療介入がもたらされる。すなわち、増悪のリスクのより正確な評価によって、重大なリスク時の対象者への介入をガイドすることが可能になる。特に、介入は、第２の治療計画を実行することを含んでいる。これは、例えば、対象者をＧＩＮＡまたはＧＯＬＤガイドラインに規定されたより高い段階に進めることを含んでいる。このような先手を取る介入は、正当化されるべき第２の治療計画に進むために、対象者が増悪に苦しめられ続ける必要がないこと、あるいは関係するリスクにさらされ続ける必要がないことを意味する。

【００８１】

１実施例において、第２の治療計画は、対象者にバイオ医薬品を投与することからなっている。比較的高額のバイオ医薬品は、対象者の治療をバイオ医薬品の投与を含めるべくステップアップすることが、注意深い考察および正当化を要求しがちであることを意味する。

本発明によるシステムおよび方法は、対象者が増悪を被るリスクに関しての信頼し得る予測を提供することで、バイオ医薬品の投与を正当化することができる。例えば、計算さ

れた確率が、予め決定された最小回数、高リスクの増悪を表す上限に達しまたはそれを超えたとき、バイオ医薬品の投与が定量的に正当化され、それに応じてバイオ医薬品が投与される。

【００８２】

より一般的には、バイオ医薬品は、オマリズマブ、メポリズマブ、レスリズマブ、ベンラリズマブおよびデュピルマブのうちのいずれか１つまたはそれらの２以上の組み合わせからなっている。

【００８３】

現存するＣＯＰＤの治療法を変更することは、予め決定された下限に達するまたはこれより低い確率に基づき、第１の治療計画から、第１の治療計画よりも低リスクの呼吸器疾患の増悪に対して作成された第３の治療計画に変更することからなる。

【００８４】

例えば、増悪の確率が比較的長期間にわたって低い場合、確かな精度の確率計算は現存する治療計画のグレードダウンあるいは除外さえも正当化するためのアドバイスとして用いられる。特に、対象者は第１の治療計画から、第１の治療計画よりも低リスクの呼吸器弛緩の増悪に対して作成された第３の治療計画に移行される。これは、例えば、対象者をＧＩＮＡまたはＧＯＬＤガイドラインに規定されたより低い段階に進めることを含んでいる。

【００８５】

また、本発明によれば、ＣＯＰＤの増悪を診断する方法であって、上述した対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算する方法を実施し、確率が、ＣＯＰＤの増悪を表す予め決定された上限に達するかまたは上限を超えるかどうかを判定し、上限に達したまたは上限を超えた確率に基づいて、ＣＯＰＤの増悪を診断することを特徴とする方法が提供される。

【００８６】

さらに、本発明によれば、対象者におけるＣＯＰＤの重症度を診断する方法であって、上述した対象者におけるＣＯＰＤの増悪の確率を計算する方法を実施し、確率が、ＣＯＰＤがより重症であることを表す予め決定された上限に達したかまたは上限を超えたかどうかを判定し、あるいは、確率が、ＣＯＰＤがより軽症であることを表す下限に達したかまたは下限よりも低くなったかどうかを判定し、上限に達したまたは上限を超えた確率に基づいてＣＯＰＤがより重症化したと診断し、または下限に達したまたは下限より低くなった確率に基づいてＣＯＰＤがより軽症化したと診断することを特徴とする方法が提供される。

【００８７】

さらに、対象者の亜集団を画するための方法が提供され、当該方法は、対象者の母集団のそれぞれの対象者に対して上記で規定された方法を実施し、それによって、前記母集団のそれぞれの対象者に対してＣＯＰＤの増悪の確率を計算すること、亜集団に対して計算した確率を母集団の残りに対して計算した確率から区別する確率の閾値確率または閾値範囲を準備すること、および、確率の閾値確率または閾値範囲を用いて亜集団を母集団の残りから画することを備える。

【００８８】

図１は、本発明の１実施例によるシステム１０のブロック図である。システム１０は第１の吸入器１００およびプロセッサー１４を備えている。第１の吸入器１００は、対象者にＳＡＢＡ等の救急薬を投与するために使用される。ＳＡＢＡは、例えばアルブテロールを含んでいる。第１の吸入器１００は、センサーシステム１２Ａおよび／または使用検出システム１２Ｂを有している。

【００８９】

システム１０は、例えば選択的に「吸入器アッセンブリー」と呼ばれる。

【００９０】

第１の吸入器は、例えば選択的に「救急吸入器」と呼ばれる。

【００９１】
第２の吸入器は、例えば選択的に「維持吸入器」または「管理吸入器」と呼ばれる。
【００９２】
救急吸入の回数が、第１の吸入器１００に含まれた使用検出システム１２Ｂによって計測される。
【００９３】
センサーシステム１２Ａはパラメータを測定するように構成される。センサーシステム１２Ａは、例えば、１または２以上の圧力センサーおよび／または温度センサーおよび／または湿度センサーおよび／または方向センサーおよび／または音響センサーおよび／または光学センサー等の１または２以上のセンサーを有している。圧力センサーは、気圧センサー（例えば、大気圧センサー）、差圧センサーおよび絶対圧センサー等々を含んでいる。センサーは、微小電気機械システム（ＭＥＭＳ）および／またはナノ電気機械システム（ＮＥＭＳ）の技術を使用する。
【００９４】
圧力センサーは特にパラメータの測定に適している。なぜなら、対象者による吸入の間の気流に関係する圧力変化を測定することによってモニタリングされるからである。以下で図１８～図２２を参照しつつより詳細に説明されるように、圧力センサーは、例えば、空気および薬剤がそれを通じて吸入の間に対象者によって吸入される流路内に、またはこの流路に連通して配置される。フローセンサーを使用する等のパラメータの別の測定法がまた当業者には明らかであろう。
【００９５】
選択的または付加的に、センサーシステム１２Ａは、差圧センサーを備えている。差圧センサーは、例えば対象者がそれを通じて吸入する空気流路の一部を横切る圧力差を測定するためのデュアルポート型センサーからなっている。あるいは、シングルポートゲージ型センサーが使用される。後者は吸入の間と気流が存在しないときとの空気流路内の圧力差を測定する。測定値の差は吸入に関係する圧力の低下に対応する。
【００９６】
図１には示されないが、システム１０はさらに定期吸入の間に対象者に維持管理薬を投与するための第２の吸入器を備えている。第２の吸入器は、第１の吸入器１００のセンサーシステム１２Ａおよび／または使用検出システム１２Ｂとは異なるセンサーシステム１２Ａおよび／または使用検出システム１２Ｂを有している。第２の吸入器のセンサーシステム１２Ａは、定期吸入の間のパラメータを測定するように構成される。例えば、センサーシステム１２Ａは、維持管理薬の吸入の間にパラメータを測定するための別の微小電気機械システム圧力センサーまたは別のナノ電気機械システム圧力センサー等の別の圧力センサーを有している。
【００９７】
こうして、救急薬および維持管理薬の一方または両方の吸入が、対象者の肺機能および／または肺の健康に関する情報を収集するために用いられる。第１および第２の吸入器が使用されるとき、切迫した増悪の予測精度が、定期吸入および救急吸入の両方をモニタリングすることで供給された追加の吸入データによって改善される。
【００９８】
定期吸入および救急吸入はそれぞれ、吸入が行われないときと比較して、空気流路内の圧力を低下させる。圧力がその最低となる点は、最大吸入流量に対応する。センサーシステム１２Ａは吸入時にこの点を検出する。最大吸入流量は吸入毎に異なり、対象者の病状に依存する。より低い最大吸入流量は、例えば、対象者が増悪に近づいているときに記録される。ここで使用される用語「最小の最大吸入流量」は、一定の（第２の）期間内に第１および／または第２の吸入器を用いて実行された吸入に関して記録された最大吸入流量のうちの最小のものを意味する。
【００９９】
各吸入に関係する圧力変化は、選択的にまたは付加的に吸入量を測定するために用いら

れる。これは、例えば、吸入の間にセンサーシステム１２Ａによって測定された圧力変化を用いて、吸入の間にわたる流量を測定し、それから総吸入量を導出することによって達成される。より少ない吸入量は、例えば、対象者が増悪に近づいているときに記録される。なぜなら、対象者の吸入する能力が低下するからである。ここで使用される用語「最小吸入量」は、一定の（第３の）期間内に第１および／または第２の吸入器を用いて実行された吸入に関して記録された最小の吸入量を意味する。

【０１００】

各吸入に関係する圧力変化は、選択的にまたは付加的に吸入継続時間を測定するために用いられる。例えば、吸入の開始に一致する、圧力センサー１２Ａによって測定された最初の圧力低下から、吸入が行われていないときの圧力に戻るまでの時間が記録される。より短い吸入継続時間が、例えば対象者が増悪に近づいているときに記録される。なぜなら、対象者の長時間吸入する能力が低下するからである。ここで使用される用語「最小吸入継続時間」は、一定の（第４の）期間内に第１および／または第２の吸入器を用いて実行された吸入に関して記録された最短の吸入継続時間を意味する。

【０１０１】

１実施例において、パラメータは、例えば、最大吸入流量および／または吸入量および／または吸入継続時間の代わりとしてまたはそれに加えて、時間対最大吸入流量を含んでいる。この時間対最大吸入流量は、例えば、吸入の開始に一致する、センサーシステム１２Ａによって測定された最初の圧力低下から、圧力が最大流量に対応する最小値に達するまでに記録される。増悪のより大きなリスクにさらされた対象者は、長時間かけて最大吸入流量を達成する。

【０１０２】

非限定的な例において、第１および／または第２の吸入器は、通常吸入について、それぞれの薬剤が吸入の開始に続く約０．５秒間に投与されるように構成される。約１．５秒後等の、当該０．５秒が経過した後に最大吸入流量に達する対象者の吸入は、部分的に切迫した増悪を表している。

【０１０３】

使用検出システム１２Ｂは、対象者による吸入（例えば、吸入器が救急吸入器であるときの対象者による各救急吸入、または吸入器が維持吸入器であるときの対象者による各維持管理吸入）を記録するように構成される。

非現定的な例において、第１の吸入器１００は、薬剤タンク（図１では示されない）と、薬剤タンクから１回分の薬剤を計量するように構成された計量アッセンブリー（図１では示されない）とを備えている。使用検出システム１２Ｂは、計量アッセンブリーによる１回分の薬剤の計量を記録するように構成され、各計量は対象者が第１の吸入器１００を用いて行った救急吸入を表す。したがって、吸入器１００は薬剤の救急吸入の回数をモニタリングするように構成される。なぜなら、１回分の薬剤は対象者によって吸入される前に計量アッセンブリーによって計量されねばならないからである。計量のための構成の１つの非限定的な例が、図１８～図２２を参照してより詳細に説明されるだろう。

【０１０４】

選択的にまたは付加的に、使用検出システム１２Ｂは、種々の方法でおよび／または当業者には明らかな付加的または選択的なフィードバックに基づいて各吸入を登録する。例えば、使用検出システム１２Ｂは、センサーシステム１２Ａからのフィードバックが、ユーザーによる吸入が発生していることを示すとき（例えば、圧力測定値または流量が成功した吸入に関係する予め決定された閾値を超えているとき）、対象者による吸入を登録するように構成される。さらに、いくつかの例において、使用検出システム１２Ｂは、吸入器の切り替えまたは外部装置のユーザー入力（例えば、スマートフォンのタッチスクリーン）が、吸入前または吸入の間または吸入後に対象者によって手動的に行われたときに吸入を登録するように構成される。

【０１０５】

センサー（例えば圧力センサー）は、例えば、各吸入を登録するために使用検出システ

ム１２Ｂに含まれる。かかる例において、使用検出システム１２Ｂおよびセンサーシステム１２Ａは、それぞれのセンサー（例えば圧力センサー）、または使用の検出および吸入パラメータの検出の両方の機能を実行できるように構成された共通のセンサー（例えば共通の圧力センサー）を使用する。

【０１０６】

センサーが使用検出システム１２Ｂに含まれるとき、センサーは、例えば、図１８～図２２を参照してより詳細に説明されるように、計量アッセンブリーによって計量された１回分の薬剤がユーザーによって吸入されたことを確認し、あるいは当該吸入の程度を評価するために使用される。

【０１０７】

１実施例において、センサーシステム１２Ａおよび／または使用検出システム１２Ｂは音響センサーを有している。この実施例においける音響センサーは、対象者がそれぞれの吸入器を用いて吸入を行うときに発生するノイズを検出するように構成される。音響センサーは、例えばマイクロフォンからなっている。

【０１０８】

非限定的な例において、それぞれの吸入器は、対象者が装置を用いて吸入するときに回転するように配置されたカプセルを有している。カプセルの回転は音響センサによって検出可能なノイズを発生する。すなわち、カプセルの回転は、例えばカタカタ音等の使用および／または吸入パラメータのデータに導くための適当に解釈可能なノイズを提供する。

【０１０９】

アルゴリズムが、例えば、音響データを解釈して使用のデータを測定するために（音響センサーが使用検出システム１２Ｂに含まれるとき）および／または吸入の間の気流に関するパラメータを測定するために（音響センサーがセンサーシステム１２Ａに含まれるとき）使用される。

【０１１０】

例えば、Colthorpe（コルソープ）他、「Adding Electronics to the Breezhler; Satisfying the Needs of Patients（ブリーズヘラー（登録商標）への電子機器の追加；患者の要求を満足させること）」、Respiratory Drug Delivery（呼吸器ドラッグデリバリー）、２０１８年、７１～７９頁に記載されたようなアルゴリズムが使用される。一旦発生した音が検出されると、アルゴリズムは生の音響データを処理し、使用および／または吸入パラメータのデータを生成する。

【０１１１】

システム１０に含まれたプロセッサー１４は、第１の期間内に救急および／または吸入吸入の回数を計測し、救急および／または定期吸入のそれぞれに関して測定されたパラメータを受け取る。図１において、センサーシステム１２Ａおよびプロセッサー１４間、および使用検出システム１２Ｂおよびプロセッサー１４間の矢印によって示されるように、プロセッサーは、使用検出システム１２Ｂおよびセンサーシステム１２Ａからそれぞれ吸入およびパラメータのデータを受け取る。プロセッサー１４は、さらに、図３～図１７を産所してより詳細に説明されるように、重みづけされたモデルを用いて、救急吸入の回数およびパラメータに基づき呼吸器疾患の増悪の確率を計算するように構成される。

【０１１２】

非限定的な例において、プロセッサー１４はそれぞれの第１および／または第２の吸入器から独立して配置される。この場合、プロセッサー１４は、第１および／または第２の吸入器のセンサーシステム１２Ａおよび使用検出システム１２Ｂから送信された救急吸入の回数およびパラメータのデータを受け取る。外部装置の処理ユニット等の外部処理ユニットにおいてデータを処理することによって、吸入器のバッテリーの寿命が有利に維持される。

【０１１３】

別の非限定的な例において、プロセッサー１４は第１および／または第２の吸入器の不可欠の部分であり、例えば、第１および／または第２の吸入器の（図１には示されない）

メインハウジング内または上部キャップ内に収容される。かかる例において、外部装置への接続に頼る必要はない。なぜなら、呼吸器疾患の増悪の確率の計算は第１および／または第２の吸入器の内部だけで行われるからである。第１および／または第２の吸入器は、例えば、光源、スクリーン、ラウドスピーカー等の、確率計算の結果を対象者に知らせるためのユーザーインターフェイスを含んでいる。確率を数字で知らせるよりむしろ、いくつかの例では、確率の計算値に応じて異なる色の光源を使用する等の、リスクを対象者に知らせるより直感的な手段が使用される。すなわち、第１および／または第２の吸入器は、例えば、対象者が救急薬を１または２回以上吸入する等の先手を取ったステップをとり、増悪のリスクを低減しあるいは除去するように促す。

【０１１４】

プロセッサー１４の機能のいくつかが第１および／または第２の吸入器に含まれた内部処理ユニットによって実行され、確率計算それ自体のようなプロセッサーの他の機能が外部処理ユニットによって実行されるようにすることも可能である。

【０１１５】

より一般的には、システム１０は、例えば、計算された確率を対象者および／または医師等の医療従事者に知らせるように構成された（図１には示されない）通信モジュールを有している。そして、対象者および／または医師は、呼吸器疾患の増悪の計算された確率に基づいて適切なステップをとる。例えばスマートフォン処理ユニットがプロセッサーに含まれるとき、ＳＭＳ、Ｅメール、ブルートゥース（登録商標）等の、スマートフォンの通信機能が計算された確率を医療従事者に知らせるために使用される。

【０１１６】

図２は、対象者における呼吸器疾患の増悪の確率を計算するシステム１０の非限定的な例を示している。選択的に呼吸器疾患増悪リスク予測モデルと呼ばれる、重みづけされたモデルが、確率を計算するために使用され、そして、計算結果が対象者および／または介護者および／または医療従事者に提供される。

【０１１７】

システム１０は、第１の吸入器１００、外部装置１５（例えばモバイル機器）、公共のおよび／または専用のネットワーク１６（例えばインターネット、クラウドネットワーク等）およびパーソナルデータ記憶装置１７を有している。外部装置１５は、例えば、スマートフォン、パソコン、ラップトップパソコン、ワイヤレスメディア装置、メディアストリーミング装置、タブレット装置、ウェアラブル装置、Ｗｉ－Ｆｉまたはワイヤレス通信可能なテレビ、または他の適当なインターネットプロトコルで接続可能な装置を含んでいる。例えば、外部装置１５は、Ｗｉ－Ｆｉ通信リンク、Ｗｉ－ＭＡＸ通信リンク、ブルートゥースまたはブルートゥーススマート通信リンク、近距離無線通信（ＮＦＣ）リンク、携帯電話通信リンク、またはテレビ用ホワイトスペース（ＴＶＷＳ）通信リンクまたはそれらの２以上の組み合わせを通じてＲＦ信号を送信および／または受信するように構成される。外部装置１５はデータを公共および／または専用ネットワーク１６を通じてパーソナルデータ記憶装置１７に送信する。

【０１１８】

第１の吸入器１００は、外部装置１５にデータを送信するための、ブルートゥースラジオ等の通信回路を有している。データは上述した吸入の回数およびパラメータのデータを含んでいる。

【０１１９】

第１の吸入器１００は、また、例えば外部装置１５から、例えばプログラム命令、オペレーティングシステムの変更、１回分の投薬量に関する情報、警告または通知、承認等のデータを受信する。

【０１２０】

外部装置１５は、プロセッサー１４の少なくとも一部を含み、それによって、吸入の回数およびパラメータのデータを処理し、分析する。例えば、外部装置１５は、ブロック１８Ａによって表されるように、呼吸器疾患の増悪の確率を計算するためのデータ等のデー

タを処理して、かかる情報を自動的な記憶のためのパーソナルデータ記憶装置１７に提供する。

【０１２１】

いくつかの非限定的な例において、外部装置１５は、また、ブロック１８Ｂによって表されるように、データを処理することによって、無吸入事象および／または低吸入事象および／または良好吸入事象および／または過吸入事象および／または呼気事象を特定する。外部装置１５は、また、ブロック１８Ｃによって表されるように、データを処理することによって、不十分な使用、過度の使用および最適の使用を特定する。外部装置１５は、データを処理することによって、例えば、与えられたおよび／または残された１回分の投薬の回数を見積もり、対象者が計量アッセンブリーによって計量された１回分の投薬量の吸入を怠ったことを表すタイムスタンプエラーフラグに関係するエラー状態等のエラー状態を特定する。外部装置１５は、ディスプレイ、およびディスプレイ上にＧＵＩを通じて使用パラメータを視覚的に表示するためのソフトウェアを有している。使用パラメータは、リアルタイムデータに基づき増悪の将来的リスクを予測するために記憶されるパーソナライズされたデータとして記憶される。、

【０１２２】

図３Ａは、本発明の１実施例による方法２０のフロー図である。方法２０は、図１および／または図２に示されたシステム１０のようなシステムによって実行される。例えば、第１および／または第２の吸入器および／または外部装置１５および／またはパーソナルデータ記憶装置１７のうちの１または２以上が、方法２０の全部または一部を実行するように構成される。すなわち、ステップ２２、２４および２６の任意の組み合わせが、第１の吸入器および／または第２の吸入器および／または外部装置１５および／またはパーソナルデータ記憶装置１７の任意の組み合わせによって実行される。さらに、ステップ２２および２４は任意の時間的順序で実行されることが理解されるべきである。

【０１２３】

方法２０は、第１の期間内に対象者によって行われる救急薬の救急吸入の回数を計測するステップ２２を有している。ステップ２４において、少なくとも数回、例えばそれぞれの救急および／または定期吸入の間の気流に関するパラメータが測定される。ステップ２６において、重みづけされたモデルがＣＯＰＤの増悪の確率を救急吸入の回数およびパラメータに基づいて計算するために使用される。モデルは、パラメータが、確率計算において救急吸入の回数よりも有意となるように重みづけされる。

【０１２４】

方法２０において説明されないが、システム１０は、ＣＯＰＤの増悪の確率が閾値を超える、またはそれより低くなるときユーザーに知らせるように構成される。例えば、システム１０は、確率が予め決定された上限に達するかまたは上限を超えるかどうか、および／または、確率が予め決定された下限に達するかまたは下限よりも低いかどうかを判定するように構成される。それに応じて、システム１０は、例えば、患者の治療計画を、当初の治療計画よりもＣＯＰＤの増悪のリスクがより高い（より低い）場合に構成された治療計画に切り替えることによって（例えば、患者を担当する医療従事者へのメッセージを通じて）、患者を治療するように構成される。

【０１２５】

システム１０は、ユーザーに対し、ＣＯＰＤの増悪の確率を１または２以上の技術を通じて知らせる。例えば、システム１０は、外部装置１５のディスプレイ上にメッセージを表示し、ユーザーに関係する医療従事者または第三者にメッセージを送信し、吸入器１００の指示器（例えばライトまたはスピーカー）を起動させてユーザーに知らせるように構成される。

【０１２６】

図１３Ａに示された非限定的な例において、方法は、さらに、対象者が患った呼吸器疾患の病状に関する指標の入力を受けるステップ２３を有している。この入力は、既に説明したように、増悪の予測の精度を上げるために使用される。

【０１２７】
１実施例において、方法２０は、ユーザーに対しプロンプトを出力し、ユーザーの入力を促すステップを有している。プロンプトは吸入の回数および吸入パラメータに基づいて、しかし指標には基づかずに出力される。例えば、プロンプトは、予め決定された閾値に達したまたはそれを超えた初期確率に基づいて出力される。こうして、ユーザーは、システムによって、切迫した増悪が起こり得ることを示す初期確率に基づき、指標を入力するように促される。そして、ユーザーが指標を入力することによって、指標を考慮に入れた（全体的な）確率が初期確率を確認または正当化するための助けとなる。
【０１２８】
図３Ｂは、本発明の別の実施例による方法に関するフロー図およびタイムラインである。タイムラインは、予測された増悪の発生の日（「［０］日」）、増悪に先立つ５日前（「［－５］日」）および増悪に先立つ１０日前（「［－１０］日」）を示している。
【０１２９】
図３Ｂにおいて、ブロック２２２は、救急薬および／または維持管理薬の使用に関する通知とみなされる吸入器使用通知を表す。ブロック２２４は、吸入の間の気流に関するパラメータに対応する流量の通知を表す。ブロック２２５は、吸入器の使用および吸入パラメータに基づく組み合わされた通知とみなされる「使用」および「流量」の通知を表す。
【０１３０】
ブロック２２６は予測の通知を表す。この予測の通知は、上で説明された初期確率の計算に基づく。図３Ｂは、［－１０］日にブロック２２３における質問票の提示がなされたことを示している。質問票の提示は、ユーザーに対して質問票を通じて指標を入力することを促すプロンプトを出力することを含んでいる。ブロック２２７は、質問票の結果がユーザー入力後も増悪のリスクが残っていることを示すことを表す。これは、ブロック２３０において、質問票の提示が継続され、あるいはユーザーは再び指標を入力するように求められ、あるいは自己の呼吸器疾患の病状に関するさらなる入力を求められることを意味する。ブロック２３１は、増悪のリスクが、例えば上で説明された全体的な確率の計算の後も残っていることを表し、ブロック２３３において、増悪の予測の通知が継続するというシナリオを表す。
【０１３１】
ブロック２２８は、ブロック２２３の質問票の提示の後、計算された増悪のリスクが、ユーザー入力された指標に基づいて、ベースラインまで戻るシナリオを表す。それに対応して、リスクの通知はブロック２２９において終了する。
【０１３２】
同様に、ブロック２３２は、ブロック２３０の継続したまたはさらなる質問票の提示が終了した後、増悪のリスクがベースラインまで戻るシナリオを表す。（説明を簡単にするため）図３Ｂには示されないが、リスクの通知はブロック２３２において増悪のリスクがベースラインまで戻った後に終了する。
【０１３３】
より一般的には、方法２０はさらに対象者に救急薬を投与するための第１の吸入器を準備するステップを有している。第１の吸入器は対象者によって第１の吸入器を用いて行われた吸入を検出するように構成された使用検出システムを有している。
【０１３４】
救急吸入の回数およびパラメータがそれぞれ救急薬を投与するための第１の吸入器に含まれた使用検出システムおよびセンサーシステムによって計測される。センサーシステムは、選択的または付加的に、既に説明されたように、第２の吸入器を使用した維持管理薬の定期吸入の間の気流に関するパラメータを測定する。
【０１３５】
ここで本発明の１実施例による方法を支える重みづけされたモデルは臨床試験の結果であった。これは次に説明されるだろう。以下の実施例は、説明のための非限定的な例であるとみなされるべきである。

【０１３６】
研究の結果は別の形式の装置を用いて投与された別の救急薬にも一般に適用可能であるにもかかわらず、テバ・ファーマシューティカルズ・インダストリー（Teva Pharmaceutical Industries）によって市販されているプロエアー・ディジハラー（ProAir Digihaler）（登録商標）を用いて投与されたアルブテロールが、１２週間の多施設での非盲検試験において使用された。
【０１３７】
ディジハラーは、吸入の総数、最大吸入流量、時間対最大吸入流量、吸入量および吸入継続時間を記録可能な状態であった。データが、試験の最後に、ディジハラーの電子モジュールからダウンロードされた。
【０１３８】
切迫したＣＯＰＤの増悪（ＡＥＣＯＰＤ）がこの試験の主要な結果の評価基準であった。この試験において、ＡＥＣＯＰＤは「重大なＡＥＣＯＰＤ」または「並みのＡＥＣＯＰＤ」のいずれかの発症からなる。この試験では、「軽度のＡＥＣＯＰＤ」はＡＥＣＯＰＤの評価基準として使用されなかった。
【０１３９】
重大なＡＥＣＯＰＤは、少なくとも２日連続して全身性コルチコステロイド（ＳＣＳ、基準値より上の少なくとも１０mgのプレドニゾン等価物）および／または全身性抗生物質を使用した治療と、ＡＥＣＯＰＤの治療のための入院を必要とする呼吸器疾患の悪化を含む事象として規定される。
【０１４０】
並みのＡＥＣＯＰＤは、少なくとも２日連続してＳＣＳ（基準値より上の少なくとも１０mgのプレドニゾン等価物）および／または全身性抗生物質を使用した治療と、（電話通話、病院訪問、緊急治療訪問または救急治療訪問等の）ＡＥＣＯＰＤの治療のための予定外の接触を必要とするが、入院は必要としない呼吸器疾患の悪化を含む事象として規定される。
【０１４１】
ＣＯＰＤを患った患者（４０歳以上）が試験のために採用された。患者は、必要に応じてプロエアー・ディジハラーを使用した（乳糖担体を含む硫酸塩としての９０mcgのアルブテロールを、４時間毎に１～２回吸入した）。
【０１４２】
次のような選択基準が要求された。すなわち、患者はスクリーニングの前の直近１２カ月にわたって並みのまたは重大なＡＥＣＯＰＤのうちの少なくと１つを発症し、ＳＡＢＡに加えて、ＬＡＢＡ、ＩＣＳ／ＬＡＢＡ、ＬＡＭＡまたはＬＡＢＡ／ＬＡＭＡのうちの少なくとも１つの投与を受けており、ディジハラーからアルブテロールを適切に使用したことを実証することができ、試験の期間中、他のすべての救急または維持管理ＳＡＢＡまたは短時間作用性抗ムスカリン剤の使用を中断し、それらを試験のために提供されるディジハラーに切り替えることができること。
【０１４３】
患者は、調査員の意見で、試験への参加を妨げる（治療中のまたは未治療の）臨床的に重要な症状がある場合、例えば、ＣＯＰＤ以外の他の混乱を生じさせる根本的な肺障害を有している場合、投薬中断後の５半減期以内または１カ月の訪問２回のうちのどちらか長い方の期間内に治験薬を使用していた場合、うっ血性心不全を発症していた場合、妊娠していた場合または授乳期の場合、または試験中に妊娠する可能性がある場合には、試験から排除された。
【０１４４】
約１００人の患者から構成された２つのサブ集団が、加速度計を、身体活動（一日の総歩数（Total Daily Steps;ＴＤＳ））を測定するために足首に、あるいは睡眠障害（睡眠障害指数（Sleep Disturbance Index;ＳＤＩ））を測定するために手首に装着するよう要求された。

【０１４５】
救急薬に関する興味ある一般的因子は、
（１）ＡＥＣＯＰＤの最大に先行する、１日の吸入総回数
（２）ＡＥＣＯＰＤの最大に先行するアルブテロールの使用回数が増加したときの日数
（３）ＡＥＣＯＰＤに先行する２４時間のアルブテロールの使用回数
であった。
【０１４６】
約４００人の患者が登録された。これにより、試験を終えた３６６人の価値ある患者がもたらされた。３３６例のディジハラーによる有効な吸入が記録された。この点に関するさらなる詳細が表１に示されている。
【０１４７】

【表１】

分析グループ, n (%)	総計
スクリーニング	423
不採用	18
採用	405 (100)
採用されたが ABS eMDPI を不使用	15 (4)
ABS eMDP を少なくとも１回使用	390 (96)
ITT 解析のグループ	405 (100)
足首に加速度計を装着したグループ	96 (24)
手首に加速度計を装着したグループ	85 (21)
試験完結	366 (90)
試験中止	39 (10)
有害事象	8 (2)
死亡	2 (<1)
対象者による離脱	14 (3)
治験薬使用による順守違反	1 (<1)
妊娠	0
追跡の失敗	3 (<1)
効能の欠如	3 (<1)
試験実施計画書からの逸脱	5 (1)
その他	3 (<1)

【０１４８】
試験を終えた９８人の患者がＡＥＣＯＰＤの事象を経験し、ディジハラーを使用した。総数で１２１例の並みの／重大なＡＥＣＯＰＤの事象が記録された。さらなる詳細が表２に示されている。
【０１４９】

【表２】

	AECOPDを経験しなかった患者	並みのAECOPDを経験した患者	重大なAECOPDを経験した患者	AECOPDを経験した患者全体	全体
患者数	287	85	24	109	396
AECOPD事象の数	0	95	26	121	
AECOPD事象を少なくとも１回経験した患者数	0	85	24	109	
患者によるディジハラーの平均使用日数	43.9	51.1	31.8	46.9	44.7
患者によるディジハラーの最小、最大使用日数	0, 92	0, 90	0, 85	0, 90	0, 92
患者のアルブテロールの１日の平均摂取量(μg)	211.29	273.61	233.06	264.68	225.99
患者のアルブテロールの１日の最小、最大摂取量(μg)	0.0, 1534.6	0.0, 1157.0	0.0, 1243.8	0.0, 1243.8	0.0, 1534.6

【０１５０】
試験を終えた３６６人の患者について、３０人（８％）の患者は吸入器を全く使用せず、２６８人（７３％）の患者は１日平均５回まで吸入を行い、１１人（３％）の患者は１日平均１０回以上吸入を行った。
【０１５１】
図４は、対象者１人当たりの救急吸入の平均回数対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフ３０ａである。図４は、増悪が発生した日の前後１４日間のリスク期間内のデータを示している。直線３２ａはリスク期間内の救急吸入の１日の平均回数に対応する。直線３２ａは、直線３４ａによって表された、基準となるリスク期間外の救急吸入の１日の平均回数よりもＹ軸上のより高い位置にある。これは、増悪のリスクが高まるにつれて救急吸入の１日の平均回数が増加することを表している。参照のために、図４には、さらに、直線３６ａによって表された、基準となる増悪を経験しなかった患者の救急吸入の１日の平均回数が示されている。
【０１５２】
図５は、対象者１人当たりの救急吸入の平均回数対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフ３０ａである。図５は、増悪が発生した日の前後３０日間のリスク期間内のデータを示している。図５は、直線３４ａによって表された、基準となるリスク期間外の救急吸入の１日の平均回数と比較して、増悪の発生の日が近づくにつれて、救急吸入器の使用回数が顕著に増加することを示している。
【０１５３】
データは、増悪の発生に先立つ約２週間の間に救急薬の吸入の回数が増加することを示している。増悪の発生に先立つ約１週間の間は増加率は小さい。表３は、増加した救急薬の使用回数とＡＥＣＯＰＤとの関連性に関するさらなる詳細を示している。
【０１５４】

【表３】

統計的変数	AECOPD を経験した患者 (N=109)	AECOPD を経験しなかった患者 (N=287)	オッズ比[2] (95% CI)	P 値	C 統計量
アルブテロールの１日の使用の基準値からの増加が２０％を超えている患者[1]: はい	97 (89%)	223 (78%)	2.32 (1.198, 4.493)	0.0126	0.56
アルブテロールの１日の使用の基準値からの増加が２０％を超えている患者: いいえ	12 (11%)	64 (22%)			

【０１５５】
［１］ＡＥＣＯＰＤ事象を経験した患者について、アルブテロールの使用が、事象の症状の最大に達する前になされる。複数回の事象を経験した患者について、第１回目の事象のみが分析に含まれている。基準となるアルブテロールの使用は試験の最初の７日間の吸入の平均回数として規定されている。この最初の７日間に吸入が行われなかった場合、当該７日後の最初の利用可能な吸入が用いられる。試験期間中に全く吸入が行われなかった場合、基準値はゼロとなる。
［２］推測統計学のすべて、オッズ比、ｐ値、および適合度に対するＣ統計量が、ロジスティック回帰モデルから増加するアルブテロール使用回数および基準となるアルブテロールの使用回数を用いて、試験変数として計算される。１よりも大きいオッズ比は、日常的なアルブテロールの使用が基準値を２０％も超えている患者は、日常的なアルブテロールの使用が基準値を２０％も超えない患者よりもＡＥＣＯＰＤの事象を経験する可能性が高いことを示す。試験の１日目～７日目の間にＡＥＣＯＰＤを経験した患者は分析から除外されている。
【０１５６】
図６は、対象者１人当たりの平均最大吸入流量対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフ４０ａである。図６は、増悪の発生日の前後１４日間のリスク期間のデータを示している。直線４２ａは、直線４４ａによって表された、基準となるリスク期間外の平均最大吸入流量よりもＹ軸上においてわずかに高い位置にあるが、この差はあまり重要ではないと思われる。図６には、さらに、直線４６ａによって表された、基準となる増悪を経験しなかった患者に関する平均最大吸入流量が示されている。
【０１５７】
図７は、対象者１人当たりの平均最大吸入流量対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフ４０aである。図７は、増悪の発生日の前後３０日間のデータを示している。図７は、増悪の発生前の、比較的安定した、低い平均最大吸入流量を示している。
【０１５８】
図８は、対象者１人当たりの平均吸入量対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフ６０ａである。図８は、増悪の発生日の前後１４日のリスク期間内のデータを示している。直線６２ａは、リスク期間内の平均吸入量に対応している。直線６２ａは、直線６４ａによって表された、基準となるリスク期間内の平均吸入量よりもＹ軸上のより低い位置にある。図８には、さらに、直線６６ａによって表された、基準となる増悪を経験しなかった対象者に関する平均吸入量が示されている。
【０１５９】
図９は、対象者１人当たりの平均吸入量対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフ６０ａである。図９は、増悪の発生日の前後３０日の期間のデータを示している。
【０１６０】
図１０は、対象者１人当たりの平均吸入継続時間対ＣＯＰＤの増悪からの日数のグラフ

である。図１０は、増悪の発生日の前後１４日のリスク期間内のデータを示している。直線７２ａはリスク期間内の平均吸入継続時間に対応している。直線７２ａは、直線７４ａによって表された、基準となるリスク期間外の平均吸入継続時間よりもＹ軸上の低い位置にある。図１０には、さらに、直線７６ａによって表された、基準となる増悪を経験しなかった対象者に関する平均吸入継続時間が示されている。

【０１６１】

図１１は、対象者１人当たりの平均吸入継続時間対ＣＯＰＤの増悪からの日数の別のグラフ７０ａである。図１１は、増悪の発生日の前後３０日の期間内のデータを示している。

【０１６２】

図８～図１１は、ＡＥＣＯＰＤの前の吸入量および吸入継続時間の比較的長期間の（約３０日間にわたって実証された）直線的な減少を明らかにしている。

【０１６３】

表４は、±１４日間のＡＥＣＯＰＤの窓の内外における患者に関して記録された吸入パラメータおよび救急薬の吸入回数と、ＡＥＣＯＰＤを経験しなかった患者に関して記録された吸入パラメータおよび救急薬の吸入回数を比較したものである。

【０１６４】

【表４】

± 14 日間の AECOPD の窓の内外、および AECOPD を経験しなかった患者における吸入に関する特性と救急薬の使用			
	AECOPD を経験した患者, n=98		AECOPD を経験しなかった患者 (n=242)
	± 14 日間の AECOPD の窓内	± 14 日間の AECOPD の窓外	
平均最大吸入流量, L/min (SD)	66.79 (16.02)	66.17 (15.89)	66.21 (18.18)
平均吸入量, L (SD)	1.16 (0.56)	1.18 (0.52)	1.30 (0.61)
平均吸入継続時間, 秒 (SD)	1.43 (0.62)	1.45 (0.58)	1.63 (0.88)
アルブテロールの１日の平均吸入回数, n 回/day (SD)	3.54 (4.56)	3.20 (4.03)	2.61 (3.71)

【０１６５】

増悪を経験した患者に関する基準となる１日のアルブテロール平均吸入回数は、増悪を経験しなかった患者の場合に比べてわずかに高くなり、増悪を経験した患者に関する基準となる平均吸入量および吸入継続時間は、増悪を経験しなかった患者の場合に比べてわずかに低くなった。±１４日間のＡＥＣＯＰＤの窓内において、患者は、基準値（±１４日間のＡＥＣＯＰＤの窓の外）よりも、またＡＥＣＯＰＤを経験しなかった患者と比べても、１日のアルブテロール平均吸入回数が多くなった。

【０１６６】

ＣＯＰＤの増悪の最も強い予測因子は、気流に関するパラメータ、例えば、最大吸入流量および／または吸入量および／または吸入継続時間であることがわかった。また、救急吸入の回数は有意な予測値を含んでいることがわかった。

【０１６７】

上の結果に基づき、重みづけされたモデルが、ＣＯＰＤの増悪の確率を計算するために発展せしめられた。教師あり機械学習技術、勾配ブースティング（Gradient Boosting Trees）が分類問題（今後ｘ日間で増悪が発生するか否か（増悪期間））を解決するために使用された。

【０１６８】

勾配ブースティング技術は、従来技術においてよく知られている。J.H. Friedman（Ｊ．Ｈ．フリードマン）, Computational Statistics & Data Analysis（計算統計学およびデータ分析）, ２００２年、第３８（４）巻、３６７～３７８頁、およびJ.H. Friedman et al.（Ｊ．Ｈ．フリードマン他）, The Annals of Statistics（統計学年報）、２０００年、第２８（２）巻、３３７～４０７頁を参照されたい。それは、決定木（樹形モデルおよびその可能な帰結）からなる基本予測モデルのアンサンブル（複数の学習アルゴリズム）の形態の予測モデルを生み出す。それは、いくつかの適当な損失関数（データの例に対する推定値と真の値との差の関数）を最小化するための最適化アルゴリズムを用いることによって反復的なやり方で単一の強力な学習者モデルを形成する。最適化アルゴリズムは、応答変数の既知の値（今後ｘ日間で増悪が発生するか否か）およびそれらの対応する予測値（特性および設計された特性のリスト）のトレーニングセットを用いて、損失関数の期待値を計算する。学習プロセスは、連続して新たなモデルに適合し、応答変数のより正確な予測値を提供する。

【０１６９】

表５は、重みづけされたモデルに含まれる因子の例示的なリストを、それらの相互の相対的な重みづけとともに示している。

【０１７０】

【表５】

因子		ラベル	モデルにおける重要性／有意性	詳細
生体に関するパラメータ	人口統計学データ	年齢	1%	
	バイタルサイン	BMI	1%	
	COPD の履歴	増悪履歴	3%	過去１２カ月間の増悪の回数、過去１２カ月間の入院に関する指標
吸入回数		夜間吸入の回数に基づく特性	11%	
		吸入回数に基づく特性	6%	基準となる特性、基準となる特性と直近４日間の特性との比較
吸入パラメータに基づく特性		基準となる吸入パラメータに基づく特性	29%	
		基準となる吸入パラメータとの比較	20%	
		予測日前４日間の吸入パラメータ	12%	
		予測日前の吸入パラメータの傾向	19%	

【０１７１】

一般化されたモデルは、受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線解析によって評価された。切迫したＣＯＰＤの増悪の確率を計算するための予測モデルにおける最も有意な因子は、吸入パラメータであるが、予測モデルは、これに救急吸入の回数に関するデータを補うことによってより確かなものとなった。

図１２は、モデルの受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線解析を示しており、偽陽性率に対する真陽性率をプロットすることによってモデルの質を評価している。このモデルは、ＲＯＣ曲線下の面積（ＡＵＣ）の値０．７７を用いて、その後の５日間の切迫した増悪を予測した。

【０１７２】

救急吸入の回数は、吸入パラメータよりも確率の全体に及ぼす影響が小さいにもかかわらず、増悪の確率計算の精度を上げる際の有意な因子である。

【０１７３】

より一般的には、救急吸入の回数が計測されるべき第１の期間は、１～３０日、好ましくは５～１５日である。第１の期間にわたって救急吸入の回数をモニタリングすることは、ＣＯＰＤの増悪の確率の計算において特に有効である。

【０１７４】

吸入パラメータが最大吸入流量を含むとき、方法２０は、さらに、最小または平均最大吸入流量のような最大吸入流量を、第２の期間内に行われた吸入に関して測定された最大吸入流量から計算するステップを有している。第２の期間に関する用語「第２の」は、最大吸入流量のサンプリングの期間を、救急吸入の回数がサンプリングされる第１の期間と区別することを意図している。第２の期間は少なくとも部分的に第１の期間と重なり得るし、あるいは第１および第２の期間が一致していてもよい。

【０１７５】

こうして、ＣＯＰＤの増悪の確率を計算するステップ２６は、最小または平均最大吸入流量に部分的に基礎をおいている。第２の期間は、上で第１の期間に関し説明された考察に類似したやり方で、適当な目安値の最大吸入流量データを収集するのに必要な時間に従って選択される。

【０１７６】

ＣＯＰＤの増悪の確率の計算は、例えば、図６および図７に示されるように、最小または平均最大吸入流量の基準となる最大吸入流量に対する変化に部分的に基礎をおいている。

【０１７７】

増悪の予測の改善された精度に対し、最小または平均最大吸入流量の基準となる最大吸入流量に対する変化は、例えば、１０％またはそれ以上（５０％またそれ以上または９０％またはそれ以上等）である。基準値は、増悪が発生しなかった期間、例えば１～２０日間、好ましくは１０日間にわたって測定された１日の最小の最大吸入流量を用いて計算される。選択的または付加的に、最小または平均最大吸入流量は、絶対値に対して評価される。

【０１７８】

方法２０は、第３の期間内に行われた吸入に関して測定された吸入量から、最小または平均吸入量のような吸入量を計算するステップを有している。第３の期間に関する用語「第３の」は、吸入量をサンプリングする期間を、救急吸入の回数がサンプリングされる第１の期間、および最大吸入流量データがサンプリングされる第２の期間から区別することを意図している。第３の期間は、少なくとも部分的に第１の期間および／または第２の期間と重なり得るし、あるいは、第３の期間が第１の期間および第２の期間のうちの少なくとも一方と一致していてもよい。

【０１７９】

こうして、ＣＯＰＤの増悪の確率を計算するステップ２６は、最小または平均吸入量に部分的に基礎をおいている。第３の期間は、上で第１の期間に関し説明された考察に類似したやり方で、適当な目安値の最小吸入量データを収集するのに必要な時間に従って選択される。

【０１８０】
ＣＯＰＤの増悪の確率の計算は、例えば、図８および図９に示されるように、最小または平均吸入量の基準となる吸入量に対する変化に部分的に基礎をおいている。
【０１８１】
増悪の予測の改善された精度に対し、最小または平均吸入量の基準となる吸入量に対する変化は、例えば、１０％またはそれ以上（５０％またそれ以上または９０％またはそれ以上等）である。基準値は、増悪が発生しなかった期間、例えば１～２０日間、好ましくは１０日間にわたって測定された１日の最小吸入量を用いて計算される。選択的または付加的に、最小または平均最大吸入流量は、絶対値に対して評価される。
【０１８２】
方法２０は、第４の期間にわたる吸入に関して測定された吸入継続時間から最小または平均吸入継続時間を計算するステップを有している。第４の期間に関する用語「第４の」は、吸入継続時間をサンプリングする期間を、救急吸入の回数がサンプリングされる第１の期間、および最大吸入流量データがサンプリングされる第２の期間、吸入量データがサンプリングされる第３の期間から区別することを意図している。第４の期間は、少なくとも部分的に第１の期間および／または第２の期間および／または第３の期間と重なり得るし、あるいは、第４の期間が第１の期間および第２の期間および第３の期間のうちの少なくとも１つと一致していてもよい。
【０１８３】
こうして、ＣＯＰＤの増悪の確率を計算するステップ２６は、最小または平均吸入継続時間に部分的に基礎をおいている。第４の期間は、上で第１の期間に関し説明された考察に類似したやり方で、適当な目安値の最小吸入継続時間データを収集するのに必要な時間に従って選択される。
【０１８４】
ＣＯＰＤの増悪の確率の計算は、例えば、図１０および図１１に示されるように、最小または平均吸入継続時間の基準となる吸入継続時間に対する変化に部分的に基礎をおいている。
【０１８５】
増悪の予測の改善された精度に対し、最小または平均吸入継続時間の基準となる吸入継続時間に対する変化は、例えば、１０％またはそれ以上（５０％またそれ以上または９０％またはそれ以上等）である。基準値は、増悪が発生しなかった期間、例えば１～２０日間、好ましくは１０日間にわたって測定された１日の最小吸入継続時間を用いて計算される。選択的または付加的に、最小または平均最大吸入継続時間は、絶対値に対して評価される。
【０１８６】
喘息の増悪の予測に影響を及ぼす因子をより良く理解するため、別の臨床試験が行われた。以下に説明する実施例は、１つの説明のための、非限定的な例とみなされるべきである。
【０１８７】
試験の結果は別の形式の装置を用いて投与された別の救急薬にも一般に適用可能であるにもかかわらず、テバ・ファーマシューティカルズ・インダストリー（Teva Pharmaceutical Industries）によって市販されているプロエアー・ディジハラー（ProAir Digihaler）（登録商標）を用いて投与されたアルブテロールが、１２週間の非盲検試験において使用された。
【０１８８】
悪化しやすい喘息を患った患者（１８歳以上）が試験に採用された。患者は、必要に応じてプロエアー・ディジハラーを使用した（乳糖担体を含む硫酸塩としての９０mcgのアルブテロールを、４時間毎に１～２回吸入した）。
【０１８９】
ディジハラーの電子モジュールは、各使用、すなわち各吸入および各吸入の間の気流に

関するパラメータ、すなわち最大吸入流量、吸入量、時間対最大吸入流量および吸入継続時間を記録した。データが、吸入器から、臨床データとともにダウンロードされ、切迫した増悪を予測するためのモデルを開発するための機械学習アルゴリズムに適用された。

【０１９０】

この実施例における臨床喘息増悪（ＣＡＥ）の診断は、American Thoracic Society/European Respiratory Society statement（アメリカ胸部医学会／ヨーロッパ呼吸器学会公式ステートメント）(H.K. Reddel et al.（Ｈ．Ｋ．ラッデル他）, Am J Respir Crit Care Med. ２００９年、第１８０（１）巻、５９～９９頁)に基づくものであった。それは、「重大なＣＡＥ」および「並みのＣＡＥ」の両方を含んでいる。

【０１９１】

重大なＣＡＥは、経口ステロイド（プレドニゾンまたはその等価物）の少なくとも３日間の投与および入院を必要とする悪化した喘息を含むＣＡＥとして規定される。

並みのＣＡＥは、経口ステロイド（プレドニゾンまたはその等価物）の少なくとも３日間の投薬または入院を必要とする。

【０１９２】

一般化されたモデルが、以下で図１７を参照してより詳細に説明されるように、受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線解析によって評価された。

【０１９３】

試験の目的およびプライマリーエンドポイントは、ディジハラーによって捕捉された、ＣＡＥに先行するアルブテロールの使用パターンおよび使用量を単独で、またはＣＡＥに先行する吸入の間の気流、身体活動および睡眠等々に関するパラメータのような他の試験データとの組み合わせにおいて調べることであった。この試験は、統合センサーを備え、吸入パラメータを測定可能な救急薬吸入装置の使用から導出される、ＣＡＥの予測のためのモデルを開発するための最初に成功した試みを提供する。

【０１９４】

図１３は、３人の異なる患者に対し彼らのそれぞれのディジハラーによって記録された異なる吸入パターンを示す３つのタイムラインを示している。最上位のタイムラインは、問題の患者が１度に１回の吸入を行うことを示している。最下位のタイムラインは、問題の患者が１セッションに２回または３回以上の連続した吸入を行うことを示している。ここで、用語「セッション」は、連続する吸入が６０秒以内の時間間隔でなされる一連の吸入として規定される。中間に位置するタイムラインは、問題の患者が様々のパターンで吸入を行うことを示している。すなわち、ディジハラーは、救急吸入の回数を記録するだけでなく、使用のパターンも記録するように構成される。

【０１９５】

３６０人の患者が、ディジハラーから１以上の有効な吸入を行ったことがわかった。これら３６０人の患者が分析に含まれた。これらの患者のうち、６４人の患者が総数７３例のＣＡＥを経験した。

図１４は、救急吸入の平均回数対喘息の増悪からの日数のグラフ３０である。図１４は、増悪の発生日の前後１４日のリスク期間のデータを示している。直線３２は、リスク期間内の１日の救急吸入の平均回数に対応している。直線３２は、直線３４によって表された、基準となるリスク期間外の１日の救急吸入の平均回数よりもＹ軸上の高い位置にある。これは、増悪のリスクが高まるにつれて１日の救急吸入の平均回数が増加することを表している。参考までに、図１４には、さらに、直線３６によって表された、基準となる増悪を経験しなかった患者に関する１日の救急吸入の平均回数が示されている。

【０１９６】

図１５は、救急吸入の平均回数対喘息の増悪からの日数の別のグラフ３０である。図１５は、増悪の発生日の前後５０日の期間内のデータを示している。図１５は、直線３４によって表された、基準となるリスク期間外の１日の救急吸入の平均回数と比較して、増悪の発生する日が近づくにつれて、救急吸入器の使用回数が顕著に増加することを示している。

【０１９７】
図１６は、救急吸入の回数および気流に関する種々のパラメータのそれぞれの基準値に対する変化率対喘息の増悪からの日数の４つのグラフである。
【０１９８】
グラフ４０は、救急吸入の回数の（リスク期間外の）基準値に対する変化率対喘息の増悪からの日数をプロットしたものである。救急吸入の回数は、増悪の直前に、基準値に対して９０％増加することがわかった。
【０１９９】
グラフ４２は、１日の最小の最大吸入流量の基準値に対する変化率対喘息の増悪からの日数をプロットしたものである。グラフ４２は、１日の最小の最大吸入流量が増悪に至るまでの日々において一般的に減少することを示している。１日の最小の最大吸入流量は、増悪の直前に、基準値に対して１２％減少することがわかった。
【０２００】
グラフ４４は、１日の最小吸入量の基準値に対する変化率対増悪からの日数をプロットしたものである。グラフ４４は、１日の最小吸入量が増悪に至るまでの日々において一般的に減少することを示している。１日の最小吸入量は、増悪の直前に、基準値に対して２０％減少することがわかった。
【０２０１】
グラフ４６は、１日の最小吸入継続時間の基準値に対する変化率対増悪からの日数をプロットしたものである。グラフ４６は、１日の最小吸入継続時間が増悪に至るまでの日々において一般的に減少することを示している。１日の最小吸入継続時間は、増悪の直前に、基準値に対して１５％～２０％減少することがわかった。
【０２０２】
第１の重みづけされた予測モデルを構成する際に、特にＣＡＥに先立つ５日の期間内に、喘息の増悪に関する最も強い予測因子が、１日当たりの救急吸入の平均回数であることがわかった。気流に関するパラメーター、すなわち、最大吸入流量および／または吸入量および／または吸入継続時間がまた有意な予測値を有していることがわかった。
【０２０３】
第１の重みづけされたモデルにおいて、喘息の増悪の確率の計算において最も有意な特性は、救急吸入の回数が６１％、吸入傾向が１６％、最大吸入流量が１３％、吸入量が８％、夜間のアルブテロールの使用が２％であることがわかった。このような吸入特性がディジハラーによって収集され、最大吸入流量、時間対最大吸入流量、吸入量、吸入継続時間、夜間の使用およびそれらのパラメータの時間経過に伴う傾向が記録された。
【０２０４】
吸入傾向は、直近３日間と比較した今日の吸入量の変化率のような、人工的に作られたまたは設計されたパラメータである。別の例は、直近３日間と比較した今日の救急吸入の回数の変化率である。これらの例において、それぞれの傾向は、吸入量および救急吸入の回数それ自体ではなく、吸入量および救急吸入の回数のそれぞれの変化である。
【０２０５】
上の結果に基づき、第１の重みづけされた予測モデルが、喘息の増悪の確率を計算するために開発された。教師あり機械学習技術および勾配ブースティングが、分類問題（今後ｘ日間で増悪が発生するか否か（増悪期間））を解決するために使用された。勾配ブースティング技術は、上でＣＯＰＤ増悪の予測モデルに関して説明されたのと同様にして使用された。
【０２０６】
表６は、第１の重みづけされた予測モデルに含まれた因子を、それらの相互の相対的な重みづけとともに例示列挙したものである。
【０２０７】

【表６】

特性		重みづけ
吸入回数	（直近３日間の）救急吸入の正規化された*回数	0.1631
	直近５日間の１日の救急吸入の平均回数	0.0876
	今日の救急吸入の正規化された*回数	0.0847
	今日の吸入事象の正規化された*回数	0.0668
	直近５日間の１日の救急吸入の最大回数	0.0604
	直近３日間の救急吸入の絶対数	0.0556
	３日前の救急吸入の回数	0.0442
	４日前の救急吸入の回数	0.0439
	２日前の救急吸入の回数	0.0390
	今日の吸入事象の絶対数	0.0337
	直近３日間と比較した、今日の救急吸入の回数の変化率	0.0309
	昨日の救急吸入の回数	0.0301
	今日の救急吸入の絶対数	0.0263
	直近３日間の夜間の救急吸入の絶対数	0.0180
	全体の重みづけ: 吸入回数	0.7843
吸入パラメータ	直近３日間と比較した、今日の最大吸入流量の変化率	0.0824
	直近３日間と比較した、今日の吸入量の変化率	0.0500
	今日の正規化された*最大吸入流量	0.0461
	今日の正規化された*吸入量	0.0374
	全体の重みづけ: 吸入パラメータ	0.2159

*用語「正規化された」はそれぞれの基準値に対して正規化されたことを意味する

【０２０８】

図１７は、偽陽性率に対する真陽性率をプロットすることによってモデルの質を評価する、当該モデルの受信者動作特性（ＲＯＣ）曲線解析を示す図である。この第１の重みづけされた予測モデルは、上で説明された関連する特性を用いて、０．７５のＡＵＣ値を伴ったその後の５日間の切迫した増悪を予測した。救急吸入の回数のみに基づく特性が使用されるとき、ＡＵＣ値は０．６９である。

【０２０９】

第２の重みづけされた予測モデルが、喘息の増悪を予測するための第１の重みづけされた予測モデルを改善する努力によって、同一のデータを用いて開発された。生体に関するパラメータがモデル形成に含められた。特に、病歴、ボディマス指数（ＢＭＩ）および血圧等の症例報告書（ＣＲＦ）データがディジハラーのデータと組み合わされ、予測モデルの精度を上げるために機械学習アルゴリズムに適用された。

【０２１０】

アルゴリズムは、直近１２カ月間の年齢、ＢＭＩ、血圧および増悪の回数および入院回数に関してのみならず、ディジハラーによって収集された患者固有の吸入に関する情報に関してもトレーニングされた。基準特性および予測前の特性の間の比較、およびそれらの特性の変化の傾向が教師あり機械学習アルゴリズムに適用された。４分割交差検証技術が性能測定基準を比較するために使用され、勾配ブースティングが最適アルゴリズムとして選択された。前のように、一般化されたモデルが、受信者動作特性曲線（ＲＯＣ）および同曲線下の面積（ＡＵＣ）の解析によって評価された。

【０２１１】

表７は、第２の重みづけされた予測モデルに含まれた因子を、それらの相互の相対的な重みづけとともに例示列挙したものである。

【０２１２】

【表７】

特性		重みづけ
吸入回数	救急吸入の回数 (直近４日間)	0.47
	夜間の救急吸入の回数	0.06
	基準となる吸入回数との比較	0.04
	全体の重みづけ: 吸入回数	0.57
吸入パラメータ	基準となるフローパラメータとの比較	0.14
	フローパラメータ（直近４日間）	0.11
	基準となるフローパラメータ	0.06
	増悪の予測日前のフローパラメータの傾向	0.04
	全体の重みづけ: 吸入パラメータ	0.35
生体に関するパラメータ	増悪履歴および病歴	0.05
	ボディマス指標	0.02
	収縮期血圧	0.01
	全体の重みづけ: 生体に関するパラメータ	0.08

【０２１３】

第２の重みづけされた予測モデルは、０．８３のＡＵＣ値を伴ったその後の５日間の切迫した増悪を予測した。第２の重みづけされた予測モデルは、６８．８％の感度および８９．１％の特異度を有している。こうして、第２の重みづけされた予測モデルは、上で説明された、０．７５のＡＵＣ値を伴った第１の重みづけされた予測モデルよりも改善された喘息増悪予測モデルであることが示された。第２の重みづけされた予測モデルの追加の改良は、少なくとも部分的に生体に関するパラメータの導入に帰する。

【０２１４】

切迫した喘息の増悪の確率を計算するための予測モデルにおける重要な因子は、救急吸入の回数および救急吸入の回数に関する傾向であるが、予測モデルは、この因子に吸入の間の気流に関するパラメータを補うことによってより確かなものになることがわかった。

【０２１５】

したがって、確率に及ぼす影響は救急吸入の回数よりも小さいにもかかわらず、吸入の間の気流に関するパラメータは、救急吸入の回数以外の他の因子と同様に、喘息の増悪の確率の計算精度を上げる有意な因子であることを示している。

【０２１６】

図１８～図２２はシステム１０に含まれた吸入器の非限定的な例を示している。

【０２１７】

図１８は、非限定的な例に係る第１の吸入器１００の斜視図である。吸入器１００は、例えば自己吸入式吸入器である。吸入器１００は、上部キャップ１０２、メインハウジング１０４および／またはマウスピース１０６および／またはマウスピースカバー１０８および／または電子モジュール１２０および／または換気口１２６を有している。マウスピースカバー１０８は蝶番によってメインハウジング１０４に結合され、マウスピースカバーの開閉によってマウスピース１０６が露出しまたは収納されるようになっている。この例では蝶番による結合が用いられるが、マウスピースカバー１０８は別の形式の結合によっても吸入器１００に結合され得る。さらに、この例では、電子モジュール１２０がメイ

ンハウジング１０４の上部において上部キャップ１０２内に収容されているが、電子モジュール１２０は、吸入器１００のメインハウジング１０４と一体化されおよび／またはメインハウジング１０４の内部に収容されてもよい。

【０２１８】

図１９は、図１８に示した吸入器１００の縦断面図である。吸入器１００は、メインハウジング１０４の内側に、薬剤タンク１１０（例えば、ホッパー）、ベローズ１１２、ベローズスプリング１１４、ヨーク（図示されない）、投薬カップ１１６、投薬チャンバ１１７、解砕器１２１および流路１１９を有している。薬剤タンク１１０は、対象者に投与するための、ドライパウダー薬剤等の薬剤を有している。マウスピースカバー１０８が閉位置から開位置まで動かされたとき、ベローズ１１２が薬剤タンクから１回分の薬剤を投薬カップ１１６に供給する。その後、対象者は、マウスピース１０６を通じて吸入を行い、１回分の薬剤を吸引する。

【０２１９】

対象者の吸入によって生じた気流によって、解砕器１２１は、投薬カップ１１６内の薬剤の凝集体を粉砕することによって１回部の薬剤をエアロゾル化する。解砕器１２１は、流路１１９を通る気流が特定の速度に達しまたはこれを超えたとき、または特定の範囲内の速度を有するとき、薬剤をエアロゾル化するように構成されている。エアロゾル化されたとき、１回分の薬剤は投薬カップ１１６から流路１１９を通って投薬チャンバ１１７内に流入し、その後、マウスピース１０６から対象者に供給される。流路１１９を通る気流が特定の速度に達しないかまたはそれを超えず、あるいは速度が特定の範囲内にないとき、薬剤は投薬カップ１１６内に残ったままとなる。投薬カップ１１６内の薬剤が解砕器１２１によってエアロゾル化されなかった場合、マウスピースカバー１０８がその後に開放されたときに薬剤の次の１回分は薬剤タンク１１０から供給されない。すなわち、１回分の薬剤が解砕器１２１によってエアロゾル化されるまで当該１回分の薬剤は投薬カップ内に残ったままとなる。１回分の薬剤が投与されたとき、投薬が行われたことの確認が吸入器１００において、投薬確認情報としてメモリに記憶される。

【０２２０】

対象者がマウスピース１０６を通じて吸入しているとき、空気が換気口から進入し、薬剤を対象者に供給するための気流が発生する。流路１１９は投薬チャンバ１１７からマウスピース１０６の端までのび、投薬チャンバ１１７およびマウスピース１０６の内側部分を含んでいる。投薬カップ１１６は、投薬チャンバ１１７の内部にありまたはこれに隣接している。さらに、吸入器１００は、最初、薬剤タンク１１０内の薬剤の総投薬回数がセットされ、マウスピースカバー１０８が閉位置から開位置まで動かされるたびに当該総投薬回数から１回ずつ減じられるように構成された投薬回数カウンタ１１１を有している。

【０２２１】

上部キャップ１０２はメインハウジング１０４に取り付けられている。上部キャップ１０２は、例えば、メインハウジング１０４の凹部に係合し得る１または２以上のクリップを用いてメインハウジング１０４に取り付けられている。上部キャップ１０２は、結合されたとき、メインハウジング１０４の一部と重なり合い、例えば、上部キャップ１０２とメインハウジング１０４の間に実質的な気密シールが生じるようになっている。

【０２２２】

図２０は、図１８に示した吸入器１００の分解斜視図であり、上部キャップ１０２が取り外されて電子モジュール１２０が露出した状態を示した図である。図２０に示されるように、メインハウジング１０４の上面は１または２以上（例えば２つ）のオリフィス１４６を有している。１つのオリフィス１４６はスライダ１４０を受け入れ可能に構成されている。例えば、上部キャップ１０２がメインハウジング１０４に取り付けられたとき、スライダ１４０が１つのオリフィス１４６を通ってメインハウジング１０４の上面から突出する。

【０２２３】

図２１は、図１８に示した吸入器１００の上部キャップ１０２および電子モジュールの

分解斜視図である。図２１に示されるように、スライダ１４０は、腕１４２、ストッパ１４４および遠位端１４５を形成している。遠位端１４５はスライダ１４０の底部を形成している。スライダ１４０の遠位端１４５は、（例えば、マウスピースカバー１０８が閉位置または部分的に開位置にあるとき）メインハウジング１０４の内部にあるヨークに当接するように構成されている。遠位端１４５は、ヨークが半径方向のいずれかにあるとき、ヨークの上面にに当接するように構成されている。例えば、ヨークの上面は複数のアパーチャ（図示されない）を有し、スライダ１４０の遠位端１４５は、例えば、１つのアパーチャがスライダ１４０と１列に並ぶかどうかにかかわらず、ヨークの上面に当接するように構成されている。

【０２２４】

上部キャップ１０２は、スライダースプリング１４６およびスライダー１４０を受けるように構成されたスライダガイド１４８を有している。スライダスプリング１４６はスライダガイド内部に位置している。スライダスプリング１４６は、上部キャップ１０２の内面に係合し、スライダ１４０の上部（例えば、近位端）に係合する。スライダ１４０がスライダガイド１４８の内部に配置されるとき、スライダスプリング１４６はスライダ１４０の上部と上部キャップ１０２の内面との間において部分的に圧縮される。例えば、スライダスプリング１４６は、マウスピースカバー１０８が閉じられているとき、スライダ１４０の遠位端１４５がヨークに接触しているように構成されている。スライダ１４５の遠位端１４５は、また、マウスピースカバー１０８が開かれまたは閉じられている間、ヨークに接触しているように構成される。スライダ１４０のストッパー１４４は、スライダガイド１４８に対し、例えば、スライダ１４０がマウスピースカバー１０８の開閉またはその逆を通してスライダガイド１４８内に保持されるように係合している。ストッパー１４４およびスライダガイド１４８は、スライダ１４０の上下方向（例えば軸方向）の運動を制限するように構成されている。この制限された運動距離は、ヨークの上下方向の運動の制限距離よりも短い。すなわち、マウスピースカバー１０８が完全に開いた位置まで動かされるとき、ヨークは上下方向にマウスピース１０６に向けて動き続けるが、ストッパー１４４がスライダ１４０の上下方向の運動を制止し、それによって、スライダ１４０の遠位端１４５はもはやヨークに接触しなくなる。

【０２２５】

より一般的には、ヨークはマウスピースカバー１０８に機械的に結合されていて、マウスピースカバー１０８が閉位置から開かれるときにベローズスプリングを圧縮し、その後、マウスピースカバー１０８が開位置に達したときに当該圧縮されたベローズスプリング１１４を開放し、それによって、ベローズ１１２に１回分の薬剤を薬剤タンク１１０から投薬カップ１１６に供給させるように構成されている。ヨークは、マウスピースカバー１０８が閉位置にあるとき、スライダ１４０に接触している。スライダ１４０は、マウスピースカバー１０８が閉位置から開かれるとき、ヨークによって動かされ、マウスピースカバー１０８が完全に開いた位置をとるとき、ヨークから離されるように設けられている。この構成は、上で既に説明された計量アッセンブリーの非限定的な例とみなされる。なぜなら、マウスピースカバー１０８が開かれることによって、薬剤の１回分の計量がなされるからである。

【０２２６】

薬剤の計量の間のスライダ１４０の運動によって、スライダ１４０はスイッチ１３０に係合してスイッチ１３０を作動させる。スイッチ１３０は、電子モジュール１２０を起動し、薬剤の計量を記録させる。スライダ１４０およびスイッチ１３０は、電子モジュール１２０とともに、上で説明された使用検出システム１２Ｂの非限定的な例に対応している。この例において、スライダ１４０は、それによって使用検出システム１２Ｂが計量アッセンブリーによる１回分の薬剤の計量を記録するように構成される手段とみなされ、それによる各計量は対象者が吸入器１００を用いて行った吸入を表す。

【０２２７】

スライダ１４０によるスイッチ１３０の作動によって、例えば、電子モジュール１２０

が第１の電力状態から第２の電力状態に遷移し、対象者によるマウスピース１０８からの吸入を検出する。

【０２２８】

電子モジュール１２０は、プリント回路基板（ＰＣＢ）アッセンブリー１２２および／またはスイッチ１３０および／または電源（例えば、電池１２６）および／または電池ホルダー１２４を有している。ＰＣＢアッセンブリー１２２は、センサーシステム１２８および／または無線通信回路１２９および／またはスイッチ１３０および／または、１または２以上の発光ダイオード（ＬＥＤ）のような（図示されない）インディケータ等の表面実装部品を有している。電子モジュール１２０は、コントローラ（例えば、プロセッサー）および／またはメモリを有している。コントローラおよび／またはメモリは、ＰＣＢ１２２の部品とは物理的に異なる。あるいは、コントローラおよびメモリは、ＰＣＢ１２２に実装された別のチップセットの一部からなり、例えば、無線通信回路１２９は電子モジュール１２０に対するコントローラおよび／またはメモリを含んでいる。電子モジュール１２０のコントローラは、マイクロコントローラ、プログラマブルロジックデバイス（ＰＬＤ）、マイクロプロセッサー、アプリケーションスペシフィックインテグレイティッドサーキット（ＡＳＩＣ）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（ＦＰＧＡ）または任意の適当な処理装置またはコントロール回路を含んでいる。

【０２２９】

コントローラは、メモリからデータを読み出し、メモリにデータを記録する。メモリは、取り外し不可能なメモリおよび／または取り外し可能なメモリのような、任意の形式の適当なメモリを含んでいる。取り外し不可能なメモリは、ランダムアクセスメモリ（ＲＡＭ）、読み出し専用メモリ（ＲＯＭ）、ハードディスク、またはその他の任意の形式の記憶装置を含んでいる。取り外し可能なメモリは、加入者ＩＤモジュール（ＳＩＭ）カード、メモリスティック、セキュアディジタル（ＣＤ）メモリカードおよびそれらに類するものを含んでいる。メモリは、コントローラの内部に配置される。コントローラは、また、サーバまたはスマートフォン上等の、電子モジュール１２０の内部には物理的に配置されないメモリからデータを読み出し、それにデータを記録する。

【０２３０】

センサーシステム１２８は、１または２以上のセンサーを有している。センサーシステム１２８はセンサーシステム１２Ａの１例である。センサーシステム１２８は、例えば、１または２以上の圧力センサーおよび／または温度センサーおよび／または湿度センサーおよび／または方向センサーおよび／または音響センサーおよび／または光学センサー等の１または２以上の異なる形式のセンサーを有している。１または２以上の圧力センサーは、気圧センサー（例えば、大気圧センサー）および／または差圧センサーおよび／または絶対圧センサーおよび／またはそれらに類するものを含んでいる。センサーは、微小電気機械システム（ＭＥＭＳ）および／またはナノ電気機械システム（ＮＥＭＳ）の技術を使用する。センサーシステム１２８は、電子モジュール１２０のコントローラに対し、瞬間的な測定値（例えば、圧力測定値）および／または一定時間にわたって集計された測定値（例えば、圧力測定値）を与えるように構成されている。図１９および図２０に示されるように、センサーシステム１２８は、吸入器１００の流路１１９の外部に配置されるが、流路と空気圧的に結合されている。

【０２３１】

電子モジュール１２０のコントローラは、センサーシステム１２８から測定値に対応する信号を受信する。コントローラは、センサーシステム１２８から受信した信号を用いて気流に関するメトリックスを計算し、または決定する。気流に関するメトリックスは、吸入器１００の流路１１９を通る気流のプロファイルを表す。例えば、センサーシステム１２８が０．３キロパスカル（kPa）の気圧変化を記録したとき、電子モジュール１２０は、その気圧変化が流路１１９を通じた約４５リットル／分（Lpm）の空気流量に対応していると計算する。

【０２３２】

図２２は、空気流量対圧力のグラフである。図２２に示された空気流量およびプロファイルは単なる例示であり、計算された速度は、吸入器１００およびその部品のサイズ、形状およびデザインに依存する。

【０２３３】

電子モジュール１２０のコントローラは、センサーシステム１２８から受信した信号および／または計算された気流に関するメトリックスを１または２以上の閾値または数値範囲と比較することによって、リアルタイムでのパーソナライズされたデータを、吸入器１００がどのように使用されたのか、および／またはその使用が結果として薬剤の完全な投与を生じる可能性があるかどうかに関する評価の一部として生成する。例えば、計算された気流に関するメトリックスが特定の閾値より低い空気流量を伴った吸入に対応するとき、電子モジュール１２０は、吸入器１００のマウスピース１０６からの吸入が全くないか、または当該マウスピース１０６からの吸入が不十分であると判定する。また、計算された気流に関するメトリックスが特定の閾値を超える空気流量を伴った吸入に対応するとき、電子モジュール１２０は、吸入器１００のマウスピース１０６からの吸入が過剰であると判定する。また、計算された気流に関するメトリックスが特定の範囲内にある空気流量を伴った吸入に対応するとき、電子モジュール１２０は、吸入が良好であると、あるいは、結果的に完全な投薬が生じた可能性があると判定する。

【０２３４】

圧力測定値および／または計算された気流に関するメトリックスは、吸入器１００からの吸入の質または強さを表す。例えば、特定の閾値または数値範囲と比較されたとき、測定値および／またはメトリックスは、関係する吸入を、良好吸入事象、低吸入事象、無吸入事象または過剰吸入事象等の一定の事象タイプに分類するために使用される。吸入の分類は、対象者のパーソナライズされたデータとして記録された有益なパラメータである。

【０２３５】

無吸入事象は、３０Lpmより小さい空気流量等の、特定の閾値より低い圧力測定値および／または気流に関するメトリックスに関係づけられる。無吸入事象は、対象者が、マウスピースカバー１０８を開いた後であって測定サイクルの間に、マウスピース１０６から吸入を行わなかったときに生じる。また、無吸入事象は、対象者による吸入が、解砕器１２１を作動させる、すなわち投薬カップ１１６内で薬剤をエアロゾル化するのには不十分な気流しか発生させられなかったとき等の、対象者の吸入が流路１１９を通じた薬剤の適切な投与を保証するのには不十分であるときに生じる。

【０２３６】

低吸入事象は、３０Lpm～４５Lpm等の特定の数値範囲内にある圧力測定値および／または気流に関するメトリックスに関係づけられる。低吸入事象は、対象者がマウスピースカバー１０８を開いた後にマウスピース１０６から吸入を行い、対象者の吸入によっても、１回分の薬剤のうちの少なくとも１部のみが流路１１９を通じて投与されただけであるときに生じる。すなわち、吸入は、解砕器１２１を作動させて少なくとも１部の薬剤を投薬カップ１１６からエアロゾル化するのには不十分である。

【０２３７】

良好吸入事象は、４５Lpm～２００Lpm等の低吸入事象より上の圧力測定値および／または気流に関するメトリックスに関係づけられる。良好吸入事象は、対象者がマウスピースカバー１０８を開いた後にマウスピース１０６から吸入を行い、対象者の努力によって、解砕器１２１を作動させて投与カップ１１６内において１回分の薬剤の全てをエアロゾル化するのに十分な気流を発生させたとき等の、対象者の努力によって、流路１１９を通じた薬剤の適切な投与が保証されるのに十分な吸入がなされたときに生じる。

【０２３８】

過剰吸入事象は、２００Lpmを超える空気流量等の、良好吸入事象より上の圧力測定値および／または気流に関するメトリックスに関係づけられる。過剰吸入事象は、対象者が吸入器１００の正常な作動パラメータを超えた吸入を行ったときに生じる。過剰吸入事象は、また、たとえ対象者が正常な範囲内の吸入を行ったとしても、吸入器１００が使用中

に適切な位置に配置または保持されていないときにも生じる。例えば、計算された空気流量は、対象者がマウスピース１０６から吸入を行っている間に、（例えば、１本の指または親指によって）換気口が塞がれまたは遮られたときに２００Lpmを超える。

【０２３９】

任意の適当な閾値または数値範囲が特定の事象を分類するために使用される。いくつかの事象またはすべての事象が使用される。例えば、無吸入事象は４５Lpmより低い空気流量に関係づけられ、良好吸入事象は４５Lpm～２００Lpmの範囲内の空気流量に関係づけられる。よって、低吸入事象は、場合によっては、全く使用されない。

【０２４０】

圧力測定値および／または計算された気流に関するメトリックスは、また、吸入器１００の流路１１９を通じた気流の向きも表す。例えば、圧力測定値が負の圧力変化を反映するとき、圧力測定値は流路１１９を通じてマウスピース１０６から出ていく気流を表す。圧力測定値が正の圧力変化を反映するとき、圧力測定値は流路１１９を通じてマウスピース１０６内に入ってくる気流を表す。したがって、圧力測定値および／または気流に関するメトリックスは、対象者がマウスピース１０６内に空気を吐き出しているかどうかを判定するために使用され、それによって、対象者が吸入器１００を正しく使用していないことを知らせる。

【０２４１】

吸入器１００は、肺機能に関するメトリックスの測定を可能にするための肺活量計またはそれに類似の動作をする装置を有している。例えば、吸入器１００は、対象者の肺活量に関係するメトリックスを得るための測定を行う。肺活量計またはそれに類似の動作をする装置は対象者によって吸引されおよび／または吐き出された空気の体積を測定する。歯活量計またはそれに類似の動作をする装置は、圧力トランスデューサー、超音波または水位計を使用して吸引されたおよび／または吐き出された空気の体積の変化を検出する。

【０２４２】

吸入器１００の使用から収集された、または吸入器１００の使用に基づいて計算されたパーソナライズされたデータ（例えば、圧力に関するメトリックス、気流に関するメトリックス、肺機能に関するメトリックス、投薬確認情報等々）は、さらに、（部分的にまたは全体的に）外部装置によって計算されおよび／または評価される。

より一般的には、電子モジュール１２０の無線通信回路１２９は、送信器および／または受信器（例えば、トランシーバー）だけでなく付加的な電気回路もまた有している。例えば、無線通信回路１２９は、ブルートゥースチップセット（例えば、ブルートゥース低電力チップセット）、ジグビーチップセット、スレッドチップセット等々を有している。よって、電子モジュール１２０は、圧力測定値および／または気流に関するメトリックスおよび／または肺機能に関するメトリックスおよび／または投薬確認情報および／または吸入器１００の使用に関するその他の状況等のパーソナライズされたデータを、スマートフォンを含む外部装置に対し無線で提供する。パーソナライズされたデータは外部装置に対しリアルタイムで提供され、それによって、吸入器１００からの、使用回数および吸入器１００がどのように使用されたのかをを示すリアルタイムデータ、および対象者の肺機能および／または治療に関するリアルタイムデータ等の、吸入器のユーザーに関するパーソナライズされたデータに基づいて、増悪リスクの予測をすることが可能となる。外部装置は、受信した情報を処理し、吸入器１００のユーザーに対してグラフィックユーザーインターフェイス（ＧＵＩ）を介して順守フィードバックを提供するためのソフトウェアを有している。

【０２４３】

気流に関するメトリックスは、吸入／吐出の平均流量および／または吸入／吐出の最大流量（例えば、受信された最大吸入流量）および／または吸入／吐出量および／または時間対吸入／吐出最大および／または吸入／吐出の継続時間のうちの１または２以上等の、吸入器１００からリアルタイムで収集されたパーソナライズされたデータを含んでいる。気流に関するメトリックスは、また、流路１１９を通る気流の向きを表す。すなわち、負

の圧力変化はマウスピース１０６からの吸入に対応する一方、正の圧力変化はマウスピース１０６への吐き出しに対応する。気流に関するメトリックスの計算に際し、電子モジュール１２０は、環境条件によって引き起こされる歪みを除去しまたは最小限にするように構成される。例えば、電子モジュール１２０は、気流に関するメトリックスを計算する前または計算した後、大気圧の変化を考慮に入れるための計算を行う。１または２以上の圧力測定値および／または気流に関するメトリックスは、タイムスタンプを押された後、電子モジュール１２０のメモリに記録される

【０２４４】

気流に関するメトリックスに加えて、吸入器１００または別の計算装置は、気流に関するメトリックスを用いて付加的なパーソナライズされたデータを生成する。例えば、吸入器１００の電子モジュール１２０のコントローラは、気流に関するメトリックスを、例えば、最大吸気流量および／または最大呼気流量および／または１秒間努力呼気肺活量（ＦＥＶ１）等の医療パラメータであると解される対象者の肺機能および／または肺の健康を表す他のメトリックスに翻訳する。吸入器１００の電子モジュール１２０は、回帰モデル等の数学的モデルを用いて対象者の肺機能および／または肺の健康の尺度を計算する。数学的モデルは、全吸入量およびＦＥＶ１間の相関関係を特定する。数学的モデルは、最大吸入流量およびＦＥＶ１間の相関関係を特定する。数学的モデルは、全吸入量および最大呼気流量間の相関関係を特定する。数学的モデルは、最大吸入流量および最大呼気流量間の相関関係を特定する。

【０２４５】

電池１２６はＰＣＢ１２２の部品に電力を供給する。電池１２６は、例えば、コイン電池等の、電子モジュール１２０に電力を供給するための任意の適当な電源からなっている。電池１２６は再充電可能または再充電不可能である。電池１２６はバッテリーホルダー１２４内に収納されている。バッテリーホルダー１２４はＰＣＢ１２２に取り付けられ、電池１２６が持続的にＰＣＢ１２２に接触するようにおよび／またはＰＣＢ１２２の部品に電気的に接触するようになっている。電池１２６は、電池１２６の寿命に影響を及ぼす特定のバッテリー容量を有している。以下にさらに説明するように、電池１２６からＰＣＢ１２２の１または２以上の部品への電力の分配は、電池１２６が吸入器１００の耐用年数および／またはその内部に含まれた薬剤の有効期間にわたって電子モジュール１２０に電力供給を行うことが保証されるように管理される。

【０２４６】

接続された状態で、通信回路およびメモリが電源オンされ、電子モジュール１２０は、スマートフォン等の外部装置とペアリングされる。コントローラはメモリからデータを検索し、そのデータを外部装置に対し無線で送信する。コントローラはメモリに最新に記憶されたデータを検索し、送信する。コントローラは、また、メモリに最新に記憶されたデータの一部を検索し、送信する。例えば、コントローラはデータのどの部分が既に外部装置に送信されでいるかを判定し、次いで、まだ送信されていないデータの部分を送信することができる。あるいは、外部装置は、コントローラから、特定の時間の後あるいは外部装置への最新の送信の後に電子モジュール１２０によって収集されたデータ等の、特定のデータを要求する。コントローラは、もしあれば、メモリからその特定のデータを検索し、検索したデータを外部装置に送信する。

【０２４７】

電子モジュール１２０のメモリに記憶されたデータ（例えば、スイッチによって生成された信号および／またはセンサーシステム１２８によって取得された圧力測定値および／またはＰＣＢ１２２のコントローラによって計算された気流に関するメトリックス）が外部装置に送信される。外部装置は、そのデータを処理、分析し、吸入器１００に関係づけられた有益なパラメータを計算する。さらに、モバイルデバイス上にあるモバイルアプリケーションは、電子モジュール１２０から受信したデータに基づき、ユーザーに対するフィードバックを生成する。例えば、モバイルアプリケーションは、日報、月報、年報を生成しおよび／または対象者に対してエラー事象の確認または通知を行いおよび／または対

象者に対して有益なフィードバックを提供しおよび／またはそれらと同様のことを行う。

【０２４８】

上で説明された実施例は、本発明の構成を説明するための１例にすぎず、よって本発明の構成を限定するものではない。上で説明された実施例の別の変形例が、当業者によって、本発明の実施において図面、明細書および添付の請求の範囲を研究することからから、理解され、もたらされ得る。特定の手段が互いに異なる引用形式請求項に規定されているという事実は、それらの手段の組み合わせが有利に使用され得ないことを示しているわけではない。

【図面】

【図１】

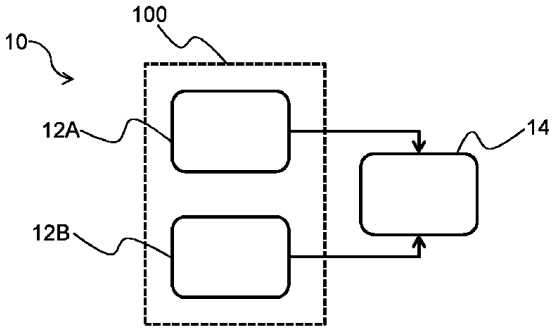


FIG. 1

【図２】

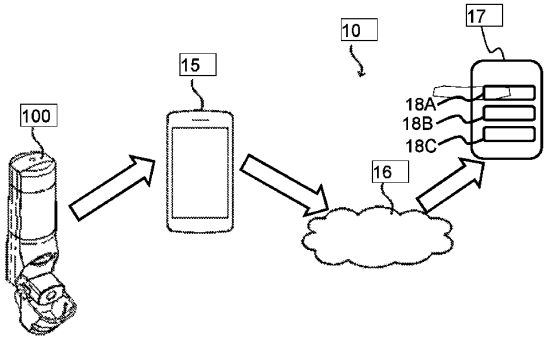


FIG. 2

【図３Ａ】

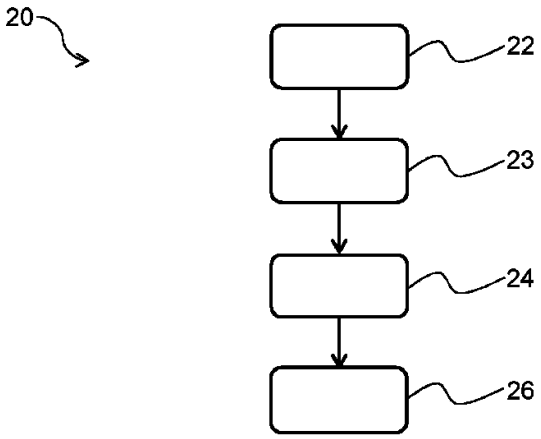
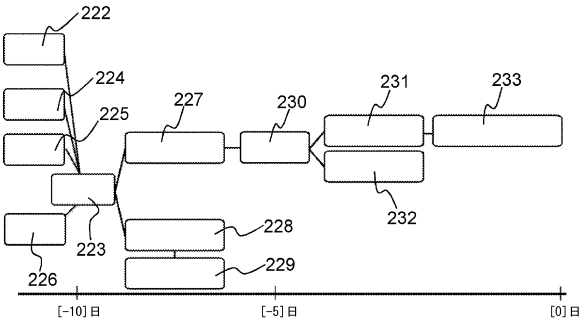
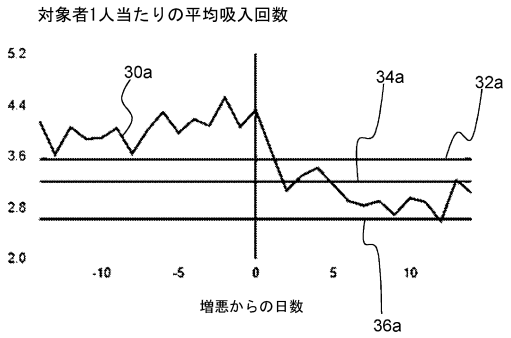


FIG. 3A

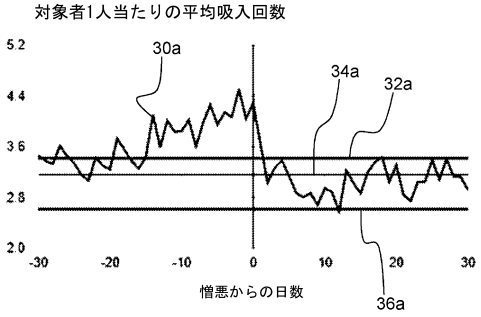
【図３Ｂ】



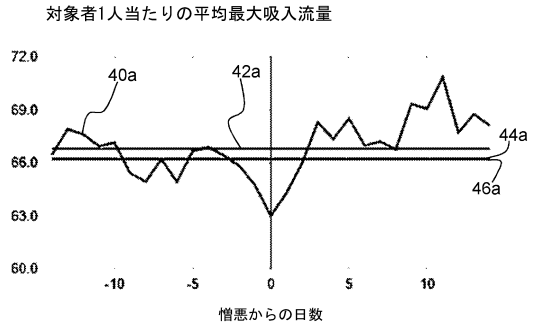
【図４】



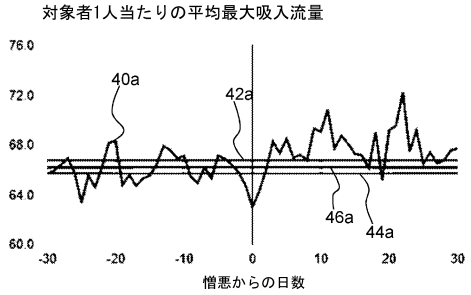
【図５】



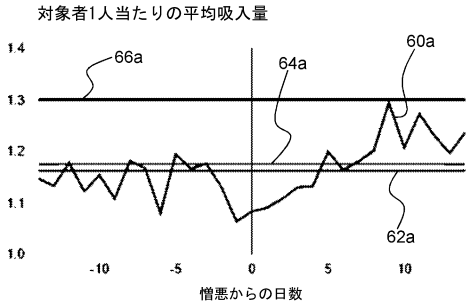
【図６】



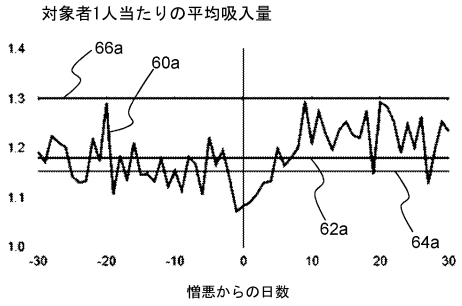
【図７】



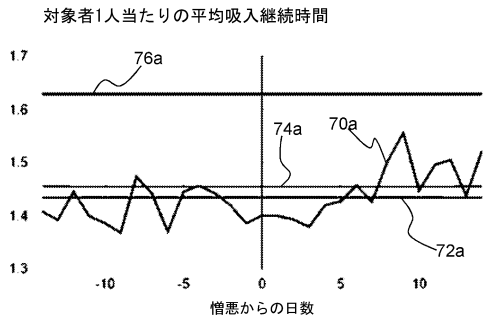
【図８】



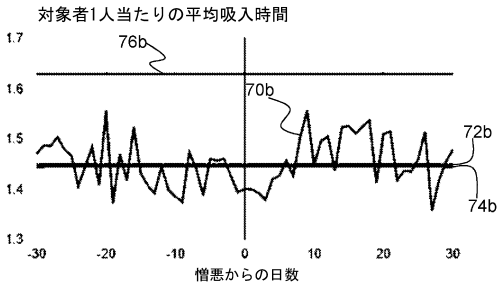
【図９】



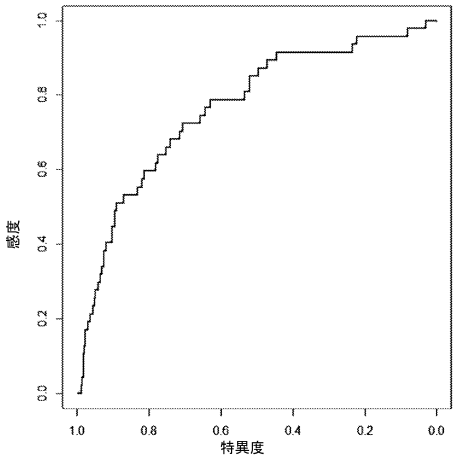
【図１０】



【図１１】



【図１２】



【図１３】

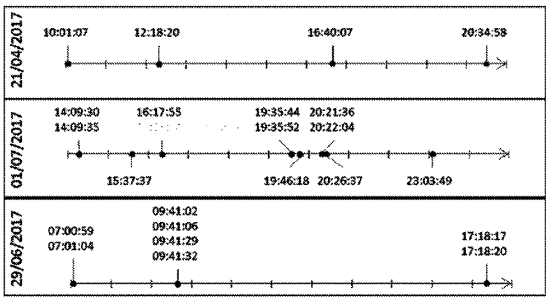
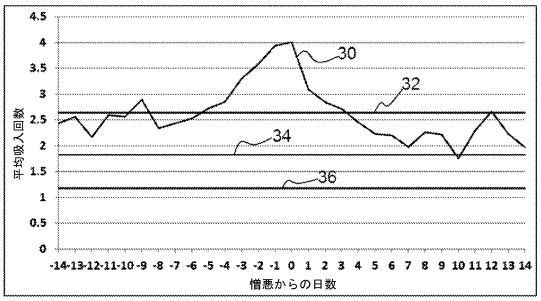
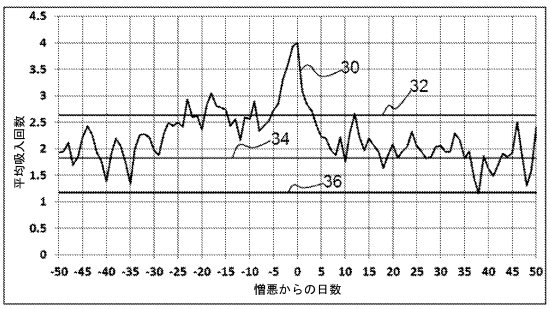


FIG. 13

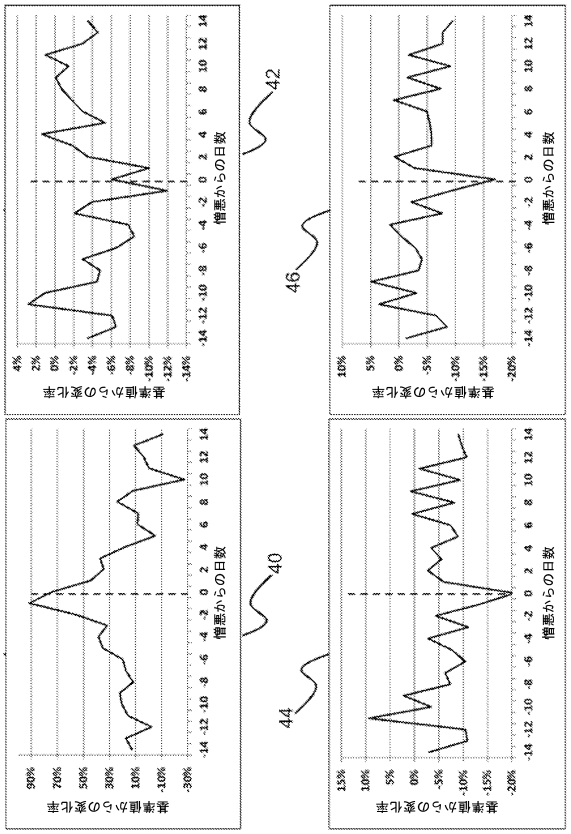
【図１４】



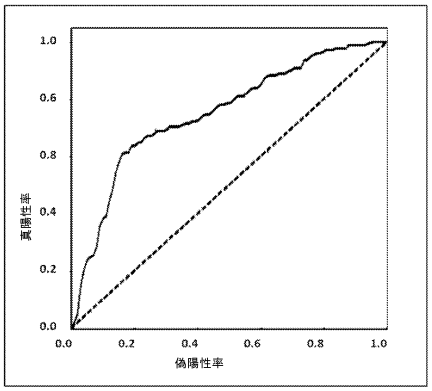
【図１５】



【図１６】



【図１７】



【図１８】

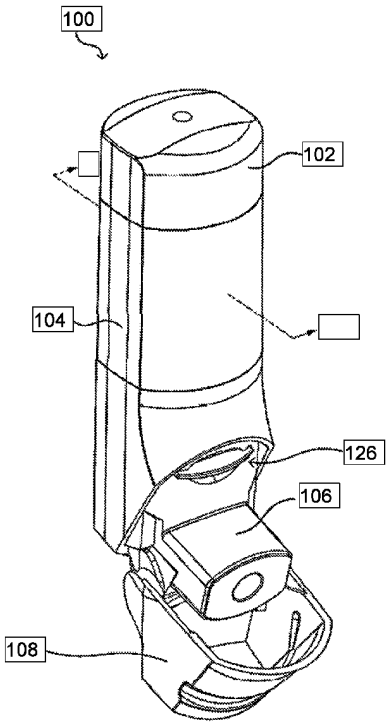


FIG. 18

【図１９】

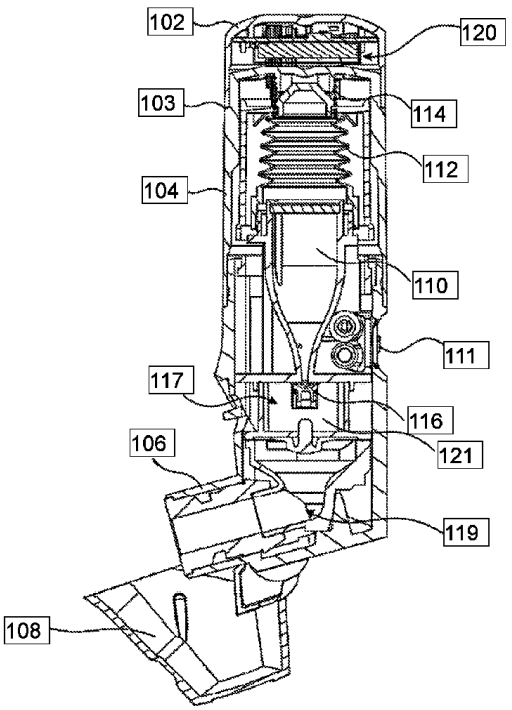


FIG. 19

【図２０】

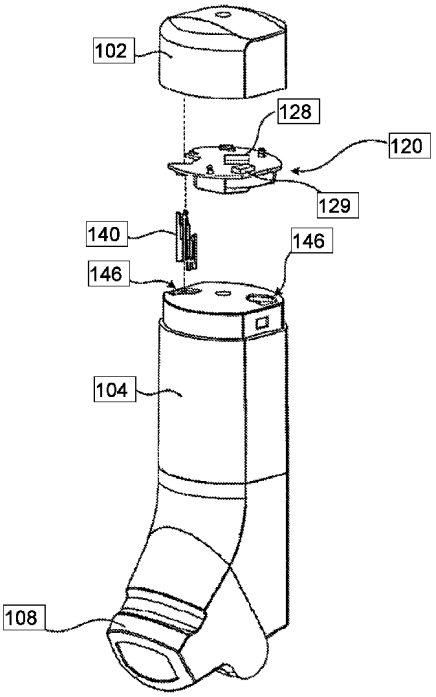


FIG. 20

【図２１】

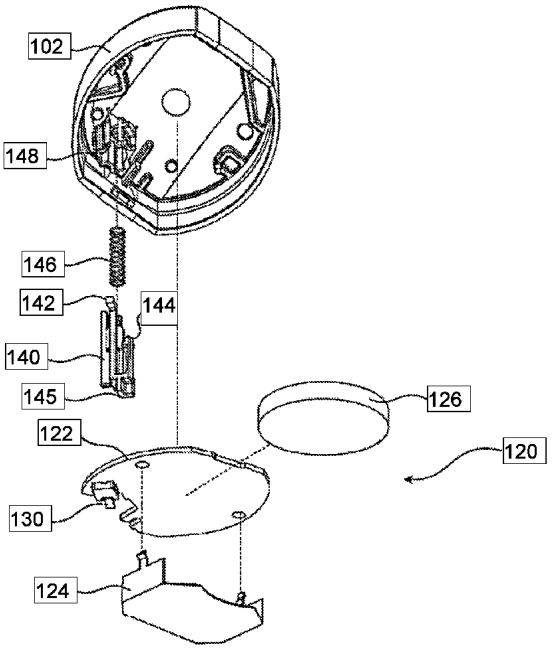
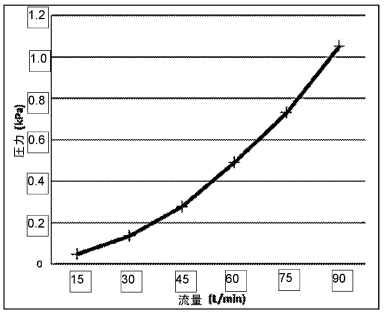


FIG. 21

【図２２】



フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　1919070.1
(32)優先日　令和1年12月20日(2019.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　1919081.8
(32)優先日　令和1年12月20日(2019.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　1919076.8
(32)優先日　令和1年12月20日(2019.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　2003534.1
(32)優先日　令和2年3月11日(2020.3.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
ーチ バンク、バンク ６６、ブロック
(72)発明者　サフィオーティ，ギルエルメ
スウェーデン王国、６１１ ７２ スティグトムタ、コーラーベーゲン ３６
(72)発明者　グラノフスキー，レナ
イスラエル国、３６０８１２１ イスラエル、キリヤット ティボン、ハカルメル ストリート ２１
(72)発明者　ライヒ，マイケル
イスラエル国、４６５０４４２ イスラエル、ヘルツリーヤ、ハナ ロビーナ ストリート １２
審査官　吉田 誠
(56)参考文献　米国特許出願公開第２０１０／００９４０９９（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１３－５１４８２２（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ１６Ｈ １０／００ － ８０／００
Ａ６１Ｋ ４５／００
Ａ６１Ｐ １１／００
Ａ６１Ｋ ３９／３９５